

# DINGO

Dynamique-INstabilité Génétique et Oncogenèse

Institut Jacques Monod, Paris

Novembre, 14-15, 2023

*Amphithéâtre Buffon – 15 rue Hélène Brion – Paris 13e*



Institut Jacques Monod, Paris

Amphithéâtre Buffon – 15 rue Hélène Brion – Paris 13e



Le quatrième colloque « Dynamique de l'instabilité génétique et oncogénèse », connu sous le nom de « DINGO days meeting » s'est tenu les 14 et 15 novembre 2023 à l'institut Jacques Monod, à Paris. Grâce aux soutiens des sponsors (l'Institut Jacques Monod, l'Université Paris-Cité, La fondation Ligue, la fondation ARC, La Société Française du Cancer, Le labex Who am I et le SIRIC Epicure de l'institut Gustave Roussy), ce colloque a permis de réunir une centaine de participants pour favoriser les échanges entre chercheurs, biologistes et cliniciens afin d'améliorer la compréhension, le diagnostic et la prise en charge des pathologies cancéreuses.

## Description de l'événement

Ces dernières années ont vu l'émergence de stratégies anti-tumorales prometteuses fondées sur une réduction des capacités de la cellule à détecter et réparer l'ADN endommagé. Cela a motivé une intensification des recherches visant à une meilleure compréhension des mécanismes de la réponse aux dommages de l'ADN, et à la mise au point d'agents pharmacologiques capables d'inhiber ces mécanismes et par voie de conséquence, d'améliorer l'efficacité des radiothérapies et des agents génotoxiques traditionnellement utilisés en chimiothérapie, et de contrer la résistance développée par les cellules cancéreuses à ces agents. Ces stratégies permettent donc d'optimiser l'efficacité de ces traitements basés sur l'endommagement de l'ADN et donc de réduire leurs effets secondaires. De plus, ces approches permettront de renforcer les stratégies prometteuses de létalité synthétique (par exemple, l'utilisation des inhibiteurs de PARP dans des cellules tumorales déficientes en recombinaison homologue) et d'en développer de nouvelles.

Récemment, de nouveaux programmes de recherche visant à stimuler la réponse immunitaire de l'organisme contre les cellules et le tissu tumoral ont mis en lumière combien le succès des stratégies basées sur l'immunothérapie dépend de l'équilibre entre stabilité et instabilité des génomes, avec des types de cancers particulièrement sensibles à ces nouvelles stratégies thérapeutiques et d'autres plus résistants. Pour rendre ces derniers plus réceptifs aux immunothérapies, la recherche accentue ses efforts vers le ciblage des mécanismes de réparation et la compréhension du rôle joué par la réponse inflammatoire pour moduler le microenvironnement tumoral. Ces programmes intègrent notamment la compréhension des mécanismes mis en jeu lors d'un stress réplicatif, en particulier sous l'action d'oncogènes, et des différentes réponses cellulaires aux agents génotoxiques, connues pour conduire à l'accumulation d'ADN cytosoliques reconnus par différents senseurs tels que cGAS-STING. Il en résulte que la réponse tissulaire, voire systémique, aux dommages à l'ADN s'avère particulièrement complexe et diverse, englobant un ensemble de voies de signalisation contrôlant des processus aussi différents que l'inflammation, l'apoptose, le stress cellulaire, la réponse immunitaire, l'angiogenèse, l'autophagie et la sénescence. A cette complexité de la réponse tissulaire, s'ajoute celle de l'organisation 3D des génomes au sein d'un noyau dont les différents compartiments jouent un rôle important mais encore assez méconnu dans la réponse aux dommages de l'ADN. Enfin, la régulation du métabolisme de l'ARN s'est ajoutée au cours des dernières années comme une facette essentielle des mécanismes du maintien de la stabilité des génomes.

La complexité de la réponse aux dommages nécessite une vision intégrative de différents champs thématiques, une intégration des différentes échelles biologiques (de la cellule unique aux tissus et organismes) et un continuum de recherche allant du fondamental à la recherche clinique, afin d'accélérer le bénéfice aux patients. Le programme du colloque DINGO vise à offrir cette vision multidisciplinaire aux participants, et à stimuler ainsi des interactions scientifiques pour la résolution de questions essentielles à la compréhension et au traitement de la carcinogénèse. Pour cette quatrième édition, quatre thématiques ont été abordées en langue anglaise :

- Session I: Genetic Mechanisms shaping Immunotherapy Response
- Session II: RNA metabolism and Genetic instability
- Session III: Nuclear compartments and genome organization
- Session IV: Aging, senescence and inflammation

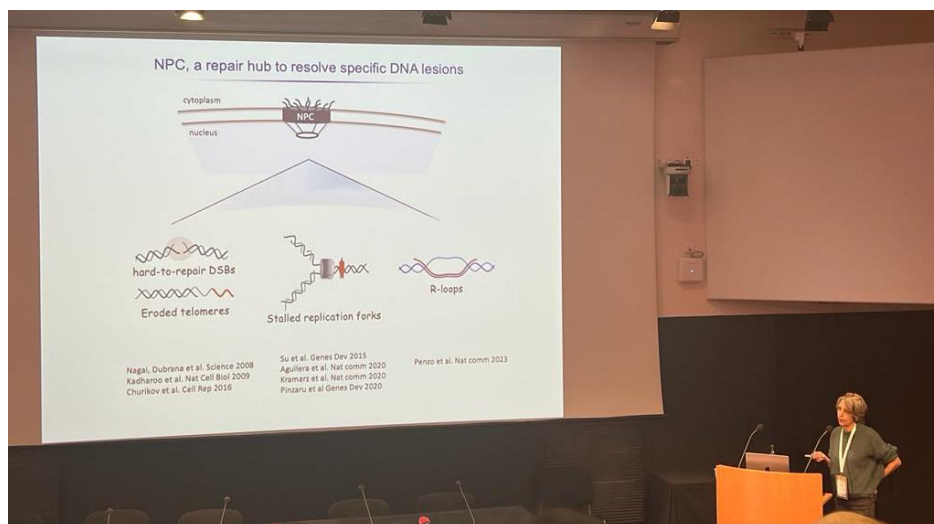
## Les conférences

Le colloque s'est ouvert par une introduction du Dr Valérie Doye, directrice de l'Institut Jacques Monod, et du Dr Bernard Lopez, membre du comité scientifique d'organisation. Quatre « Keynote Lecture » de 30 minutes chacune ont été données par des orateurs d'une envergure internationale

- **Dr Giovanni Germano** (qui a remplacé le Pr BARDELLI Alberto), Institute of Molecular Oncology, Torino – IT. « *Exploiting immune surveillance to target colorectal cancer evolution and mutability* »
- **Dr GARINIS George**, University of Crete, Heraklion – GR. “*DNA Damage and Inflammatory Circuits in Health and Disease*”
- **Dr SOUTOGLOU Evi**, University of Sussex, Brighton – UK. “*Pol theta-dependent compromised DNA repair fidelity in Embryonic stem cells*”
- **Dr LEGUBE Gaëlle**, CBI, Toulouse – FR (dont la conférence s'est faite par visio) “*Chromosome and chromatin dynamics at DNA Double Strand Breaks*”

A ce prestigieux programme s'est ajouté l'intervention de 11 orateurs internationaux et français :

- **Dr ABBADIE Corinne**, Institut Pasteur, Lille – FR
- **Dr DUVAL Alex**, Centre de recherche Saint Antoine, Paris – FR
- **Dr FONTENAY Michaela**, Institut Cochin, Paris – FR
- **Dr GEOFFROY Marie-Claude**, Institut de recherche Saint-Louis, Paris - FR
- **Dr GIL Jesus**, MRC, Cambridge – UK
- **Dr HAMZAOUI Nadim**, Institut Cochin, Paris – FR
- **Dr LIBRI Domenico**, IGMM, Montpellier – FR
- **Dr SCHUMACHER Björn**, University of Cologne – DE
- **Dr SIMON Marie-Noëlle**, CRCM, Marseille – FR
- **Dr VAGNER Stephan**, Institut Curie, Orsay – FR



La conférence du Dr Marie Noëlle SIMON, CRCM, Marseille, FR

De plus, 9 présentations ont été sélectionnées à partir des résumés soumis afin de permettre aux jeunes chercheurs de présenter leurs travaux :

- Dr **CRISTINI Agnese**, CRCT, Toulouse – FR
- Dr **DUBRANA Karine**, CEA, Fontenay-aux-Roses – FR
- **MANGIONE Raphaël**, Institut Jacques Monod, Paris – FR
- **MARTINEZ-FERNANDEZ Veronica**, IBPC, Paris – FR
- **MORANO Laura**, Institute of Human Genetics, Montpellier – FR
- Dr **PETRILLI Virginie** CRCL, Lyon – FR
- Pr **ROTHSTEIN Rodney**, Columbia University, New York – US
- **SPAGNUOLO Manuela**, Institut Curie, Paris – FR
- Dr **VANOOSTHUYSE Vincent**, ENS-Lyon – FR

## Les discussions et pauses déjeuners

L'objectif du colloque étant de favoriser les échanges, un peu plus de 4 heures ont été dédiées aux pauses afin de stimuler les discussions entre les participants, dans le grand hall de l'Institut Jacques Monod.



## Les sessions posters

Deux sessions posters de 3 heures ont permis de prolonger les échanges scientifiques autour de 24 posters.

- **Ermioni ARVANITAKI** “DNA repair deficiency in macrophages drives an autoinflammatory response during aging”

- **Clara BASTO** “Molecular study of the activities of RAD51 and its partners on arrested replication forks”

- **Charlie BORIES** “The functional study of DCLRE1B/Apollo mutants associated with renal cell carcinoma in telomere maintenance”

- **Camellia CHAKRABORTY** “Investigation of centromere organization during cellular senescence”

- **Shrena CHAKRABORTY** “Molecular determinants of nuclear positioning of arrested replication forks in fission yeast”

- **Lucilla FABBRI** “Investigating the role of mRNA translation in cancer persister cell mutability”

- **Veronique GIRE** “The  $\Delta 133p53$  isoform promotes the senescent cell secretome through cGAS signaling activation”

- **Delphine JAVELAUD** “GLI2 Transcription factor and DNA-PK complex cooperation in maintaining genome stability and regulating transcription”

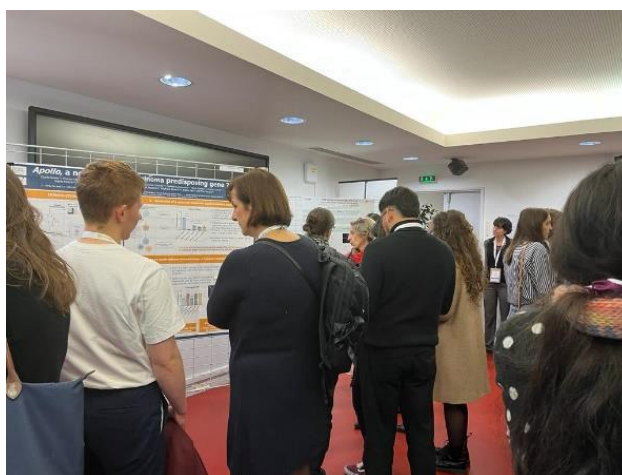
- **Maeva LOOCK** “ZMAT3 prevents hematopoietic stem cells exhaustion and contributes to the transformation of cells in Fanconi anemia disease”

- **Fadma LAKHAL** “Structural and functional study of the Rad51 nucleofilament in *S. cerevisiae*”

- **Madison LENORMAND** “Dissecting DNA Double-Strand Break Repair by Single-Cell Analysis”

- **Diana MANAPKYZY** “Futile repair catalysed by human Mismatch-Specific Thymine-DNA Glycosylase is promoted by enhanced stability of enzyme in the complex with DNA duplex”

- **Juliette MANDELBROJT** “How does transcription interfere with a strong replication origin?”



- **Benjamin PARDO** “Impact of blocked Top1 cleavage complexes on genomic stability during the cell cycle”
- **Cécile PALAO** “Role of telomeric proteins in the repair of a single double-strand break in an expanded CTG trinucleotide repeat”
- **Vincent PENNANEACH** “Functional interplay between the chromatin assembly factor 1 (hCAF-1) and the BLM helicase in mammalian cells”
- **Gaëlle PENNARUN** “Interplay between lamin B1 and the shelterin protein TRF2 to maintain genome stability”
- **Julien PICOTTO** “Lamin B1-dependent regulation of human separase in mitosis”
- **Emilie RASS** “Lamin B1 overexpression induces replicative stress and inflammation”
- **Rodney ROTHSTEIN** “Uncovering a new role for Rad5: loading PCNA on stressed replication forks”
- **Julie SOUTOURINA** “Mediator complex in molecular mechanisms linking transcription and DNA repair”
- **Ioanna STAVGIANNOUDAKI** “The impact of DNA damage on extracellular interactions through mechanical forces”
- **Patricia UGUEN** “Depletion of 53BP1 activates innate immune response”
- **Myriam ZHENG** “Repeated elements as hotspots of R-loop genotoxicity”

Le comité scientifique a remis deux prix posters:

- Le prix de la fondation ARC à Julien Picotto pour ses travaux mettant à jour de nouvelles relations entre la lamine B1 et la séparase dans les cellules humaines.
- le prix du comité scientifique à Clara Basto pour ses travaux portant sur les activités moléculaires de la recombinaise Rad51 sur des substrats mimant des fourches de réplication par microscopie électronique.



*La remise des prix posters en présence du comité scientifique. De gauche à droite :*

*Patricia Kannouche, Clara Basto, Philippe Pasero, Julien Picotto, Bernard Lopez et Sarah Lambert.*

## Les sponsors

Les logos des sponsors ont été diffusés lors de la conférence et ont été apposés sur le programme en version électronique, les bloc-notes et les stylos. La société Française de Cancer et le SIRIC Epicure ont été présentés oralement par Patricia Kannouche pendant le colloque.



## Le comité scientifique

Vincent Géli, DR-INSERM, CRCM, Marseille.

Patricia Kannouche, DR-CNRS, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Sarah Lambert, DR-CNRS, Institut Curie, Orsay.

Bernard Lopez, DR-CNRS, Institut Cochin, Paris.

Philippe Pasero, DR-INSERM, Institut de Génétique Humaine, Montpellier.

Benoit Palancade, DR-CNRS, Institut Jacques Monod, Paris.

# DINGO DAYS 2023

Amphithéâtre Buffon, Institut Jacques Monod, Paris

## Program

### Tuesday November 14th

**08:30-09:00** Welcome

**09:00-09:15** Opening session:

**Valérie DOYE** (Institut Jacques Monod, Director)

**Bernard LOPEZ** (Institut Cochin, Scientific committee)

#### **09:15-10:35 Session I: Genetic Mechanisms shaping Immunotherapy Response**

*Chairs: Pierre-Henri GAILLARD and Patricia KANNOUCHE*

**9:15 Keynote speaker: Alberto BARDELLI, Institute of Molecular Oncology, Milan, IT (30'+5')**

*Exploiting immune surveillance to target colorectal cancer evolution and mutability*

**9:50 Invited speaker: Franck BIELLE, Sorbonne Université, La Pitié Salpêtrière, Paris, FR (20'+5')**

*Mutational Burden and Cancer*

**10:15 Selected short talk: Agnese CRISTINI, Cancer Research Center of Toulouse, FR (15'+5')**

*APOBEC3B regulates R-loops and promotes transcription-associated mutagenesis in cancer*

**10:35-11:15 Coffee Break** (Hall Buffon)

#### **11:15-12:25 Session I (continued):**

**11:15 Invited speaker: Nadim HAMZAOU, Institut Cochin, Paris, FR (20'+5')**

*Functional study of missense variants in POLE exonuclease domain*

**11:40 Invited speaker: Alex DUVAL, Centre de recherche Saint Antoine, Paris, FR (20'+5')**

*Micro satellites instability and cancer*

**12:05 Selected short talk: Manuela SPAGNUOLO, Institut Curie, Paris, FR (15'+5')**

*Deciphering the role of METTL3/m6A modification on R-loop-associated genome instability of ER+ breast cancer induced by estrogen*

**12:25-13:30 Lunch** (Hall Buffon)

**13:30-15:00 Poster session** (Salle François Jacob)



**15:00-16:20 Session II: RNA metabolism and Genetic instability**

*Chairs: Julie SOUTOURINA and Benoit PALANCADE*

**15:00 Keynote speaker: Gaëlle LEGUBE, CBI, Toulouse, FR (30'+5')**

*Chromosome and chromatin dynamics at DNA Double Strand Breaks*

**15:35 Invited speaker: Domenico LIBRI, IGMM, Montpellier, FR (20'+5')**

*Orchestration of transcription and replication activities in the yeast genome*

**16:00 Selected short talk: Raphaël MANGIONE, Institut Jacques Monod, Paris, FR (15'+5')**

*Systematic genetic screens unveil context-dependent DNA:RNA hybrid genotoxicity*

**16:20-17:00 Coffee Break** (Hall Buffon) and **Posters** (Salle François Jacob)

**17:00-18:10 Session II (continued):**

**17:00 Invited speaker: Michaela FONTENAY, Institut Cochin, Paris, FR (20'+5')**

*DNA replication stress in myeloid malignancies with splicing factor gene mutation*

**17:25 Invited speaker: Stephan VAGNER, Institut Curie, Orsay, FR (20'+5')**

*An RNA-53BP1 interaction at DNA replication forks*

**17:50 Selected short talk: Vincent VANOOSTHUYSE, ENS-Lyon, FR (15'+5')**

*What is the direct impact of R-loops on genome functions?*

**Wednesday November 15th**

**09:00-10:20 Session III: Nuclear compartments and genome organization**

*Chairs: Benjamin PARDO and Sarah LAMBERT*

**9:00 Keynote speaker: Evi SOUTOGLU, University of Sussex, UK (30'+5')**

*Pol theta-dependent compromised DNA repair fidelity in Embryonic stem cells*

**9:35 Invited speaker: Marie-Claude GEOFFROY, Institut de recherche Saint-Louis, Paris, FR (20'+5')**

*PML nuclear bodies: from sumoylation control to embryonic stem cell fate*

**10:00 Selected short talk: Karine DUBRANA, CEA, Fontenay-aux-Roses, FR (15'+5')**

*Cohesin complex oligomerization maintains end-tethering at DNA double-strand breaks*

**10:20-11:00 Coffee Break** (Hall Buffon)

**11:00-12:10 Session III (continued):**

**11:00 Invited speaker: Marie-Noëlle SIMON, CRCM, Marseille, FR (20'+5')**

*Nuclear Pore complex as a hub of telomere repair and stability*

**11:25 Selected short talk: Laura MORANO, Institute of Human Genetics, Montpellier, FR (15'+5')**

*TopBP1 biomolecular condensates as an innovative therapeutic target to treat advanced stage of colorectal cancer*

**11:45 Selected short talk: Rodney ROTHSTEIN, Columbia University Irving Medical Center, New York, US (15'+5')**

*Seeing is believing: mitotic recombination from 1936 to 2023*

**12:05 Presentation of SFC (Société Française du Cancer) and SIRIC EpiCURE: Patricia KANNOUCHE**

**12:10-13:00 Lunch** (Hall Buffon)

**13:00-14:00 Poster session** (Salle François Jacob)

**14:00-15:40 Session IV: Aging, senescence and inflammation**

*Chairs: Rodney ROTHSTEIN and Philippe PASERO*

**14:00 Keynote speaker: George GARINIS, University of Crete, GR (30'+5')**

*DNA Damage and Inflammatory Circuits in Health and Disease*

**14:35 Invited speaker: Björn SCHUMACHER, University of Cologne, DE (20'+5')**

*Genome Stability in Reproduction and Aging: new insights from C. elegans*

**15:00 Selected short talk: Veronica MARTINEZ-FERNANDEZ, IBPC, Paris, FR (15'+5')**

*Genomic instability in replicative senescence stems from the first telomere reaching a critical short length*

**15:20 Selected short talk: Virginie PETRILLI, CRCL, Lyon, FR (15'+5')**

*NLRP3 is a new DNA double strand break repair protein*

**15:40-16:10 Coffee Break** (Hall Buffon)

**16:10-17:00 Session IV (continued):**

**16:10 Invited speaker: Corinne ABBADIE, Institut de biologie de Lille, FR (20'+5')**

*Radio-induced senescence: a step towards second cancers post-radiotherapy*

**16:35 Jesus GIL, Medical Research Council, London, UK (20'+5')**

*Cellular senescence as a therapeutic target*

**17:00-17:15 Conclusion: Bernard LOPEZ**