



Alain Eychène

Chef d'équipe

alain.eychene@curie.fr

Tél : +33 1 69 86 30 74



Celio Pouponnot

Chef d'équipe

celio.pouponnot@curie.fr

Tél : +33 1 69 86 30 79

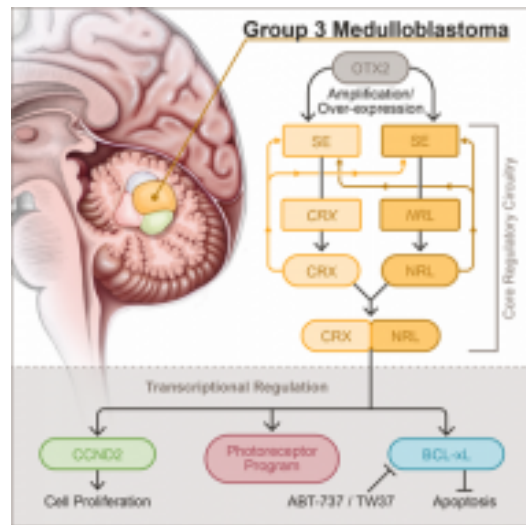
Notre équipe a développé une solide expertise dans le domaine de la signalisation en travaillant depuis plusieurs décennies sur deux familles d'oncoprotéines : les protéines kinases de la famille RAF ([Peyssonnaud et Eychène, Biol Cell 2001](#)) et les facteurs de transcription MAF ([Eychène et al., Nat Rev Cancer 2008](#)). Nos contributions majeures dans ce domaine ont été l'identification et le clonage d'un membre de chacune de ces deux familles ([Benkhalifa et al., Oncogene 1998](#); Marx et al., EMBO 1988) et le décryptage de leurs mécanismes de régulation incluant ceux par phosphorylation ([Benkhalifa et al., Mol Cell Biol 2001](#); [Hmitou et al., Mol Cell Biol 2007](#); [Rocques et al., Mol Cell 2007](#); [Herath et al., Blood Cancer J 2014](#)).

Nos études nous ont progressivement amené à nous focaliser sur deux types de cancer dans lesquels ces deux familles d'oncoprotéines jouent un rôle primordial: le **MEDULLOBLASTOME** et le **MELANOME**.

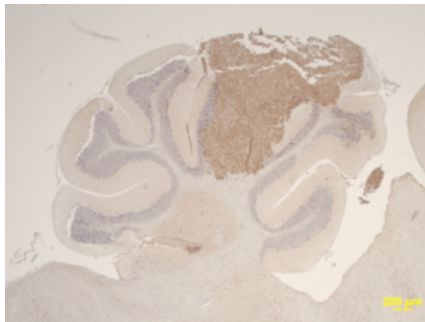
Nos projets actuels portent sur la dérégulation des voies de signalisation et les facteurs de transcription impliqués dans l'initiation et la progression de ces deux pathologies et leurs mécanismes de résistance aux traitements.

Le Médulloblastome (MB), localisé dans le cervelet, est la tumeur cérébrale maligne la plus

fréquente chez l'enfant. Son traitement actuel associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, a permis d'atteindre un taux de survie de 70% à 80% à 5 ans. Cependant, 20 à 30% des tumeurs restent incurables. La plupart d'entre-elles appartiennent au sous-groupe de médulloblastomes le moins bien caractérisé appelé groupe 3 (G3), qui présente une caractéristique surprenante. Un ensemble de gènes caractéristiques des photorécepteurs, un type cellulaire de la rétine, est exprimé spécifiquement dans ce groupe de MB. Ce programme photorécepteur définit une identité anormale et aberrante puisque le médulloblastome de groupe 3 se développe dans le cervelet.



Les gènes CRX et NRL permettent d'établir le «programme photorécepteur» et participent à la progression du MB en induisant la prolifération et en protégeant de l'apoptose. Des agents pharmacologiques inhibant BCL-XL montrent un potentiel thérapeutique intéressant dans le MB de groupe 3.



Coupe de cervelet envahi par un médulloblastome

Nous avons montré que NRL, un membre de la famille MAF spécifiquement exprimé dans les photorécepteurs de la rétine dans le contexte physiologique, est également exprimé dans le MB de groupe 3 où il permet l'établissement de cette identité aberrante et est également nécessaire pour la progression tumorale en induisant la prolifération des cellules cancéreuses et en les protégeant de la mort cellulaire par apoptose ([Garancher et al., Cancer Cell 2018](#)). Ce travail étend le concept de dépendance au lignage d'origine dans le cancer en montrant qu'une identité aberrante caractérisée par un lignage sans lien avec le tissu d'origine peut représenter une dépendance. Nous avons également identifié une cible dans le MB en

montrant le potentiel thérapeutique d'agents pharmacologiques ciblant les protéines anti-apoptotiques de la famille BCL2.

Actuellement, nous étudions la dérégulation de différentes voies de signalisation et de facteurs de transcription dans les médulloblastomes de type 3 ainsi que les mécanismes de leur résistance à la radiothérapie.

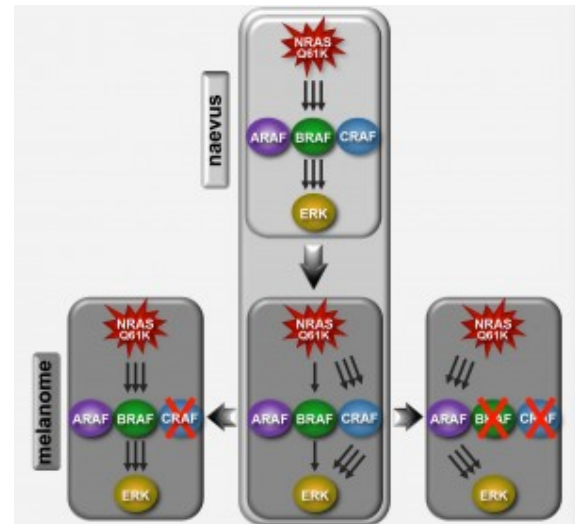
Le Mélanome, un des cancers de la peau les plus mortels, est principalement dû à la dérégulation de la voie RAS/RAF/MEK/ERK causée par des mutations activatrices de BRAF dans

50% des cas et de NRAS dans 15% des cas.

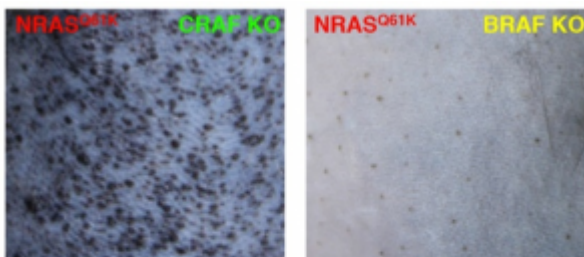


Les protéines Raf sont nécessaires à l'autorenouvellement des cellules souches mélanocytaires.

Nous avons développé des modèles de souris génétiquement modifiées pour évaluer les contributions respectives des différentes kinases RAF au cours du développement normal et pathologique du lignage mélanocytaire. Nous avons démontré que la voie de signalisation RAF/MEK/ERK n'est pas indispensable pour le développement précoce du lignage mélanocytaire mais requise pour l'autorenouvellement des cellules souches mélanocytaires (Valluet et al., [Cell reports 2012](#)), apportant ainsi la première démonstration *in vivo* que les protéines RAF peuvent être impliquées dans le maintien d'un « caractère souche ».



Nous avons également utilisé ce modèle de souris pour étudier le rôle des kinases RAF dans le mélanome induit par une protéine NRAS activée par mutation (NRAS^{Q61K}) à chaque étape de la progression tumorale : de l'initiation (formation du naevus bénin) au mélanome invasif (Dorard et al., [Nat Commun. 2017](#)). Nous avons montré que BRAF jouait un rôle critique dans l'initiation des mélanomes induits par NRAS qui ne peut pas être compensé par CRAF. En revanche, les protéines RAF montrent des fonctions redondantes dans les tumeurs malignes déjà formées. De manière intéressante, nous montrons pour la première fois que ARAF peut compenser l'absence de BRAF et CRAF, mettant en évidence une dépendance de la voie de signalisation RAF dans le mélanome induit par NRAS (Druillennec et al., [Mol Cell Oncol. 2017](#)).



De nombreux nevi sont observés suite à l'activation de NRAS dans le lignage mélanocytaire chez la souris. La présence de BRAF (BRAF KO) est requise pour leur formation alors que celle de CRAF n'est pas nécessaire (CRAF KO).

Nos études en cours portent sur les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la contribution des trois kinases RAF dans la progression du mélanome et la résistance aux traitements.

Publications clés

Année de publication : 2019

Morabito Morgane, Larcher Magalie, Cavalli Florence MG, Foray Chloé, Forget Antoine, Mirabal-Ortega Liliana, Andrianteranagna Mamy, Druillennec Sabine, Garancher Alexandra, Masliah-Planchon Julien, Leboucher Sophie, Debalkew Abel, Raso Alessandro, Delattre Olivier, Puget Stéphanie, Doz François, Taylor Michael D, Ayrault Olivier, Bourdeaut Franck, Eychène Alain & Pouponnot Celio (2019 Jul 22)

An autocrine ActivinB mechanism drives TGFb/Activin signaling in Group3medulloblastoma

EMBO Molecular Medicine : 11 : e9830 : [DOI : 10.15252/emmm.201809830](https://doi.org/10.15252/emmm.201809830)

Année de publication : 2018

Forget Antoine, Martignetti Loredana, Puget Stéphanie, Calzone Laurence, Brabetz Sebastian, Picard Daniel, Montagud Arnau, Liva Stéphane, Sta Alexandre, Dingli Florent, Arras Guillaume, Rivera Jaime, Loew Damarys, Besnard Aurore, Lacombe Joëlle, Pagès Mélanie, Varlet Pascale, Dufour Christelle, Yu Hua, L. Mercier Audrey, Indersie Emilie, Chivet Anaïs, Leboucher Sophie, Sieber Laura, Beccaria Kevin, Gombert Michael, D. Meyer Frauke, Qin Nan, Bartl Jasmin, Chavez Lukas, Okonechnikov Konstantin, Sharma Tanvi, Thatikonda Venu, Bourdeaut Franck, Pouponnot Celio, Ramaswamy Vijay, Korshunov Andrey, Borkhardt Arndt, Reifengerber Guido, Pouillet Patrick, D. Taylor Michael, Kool Marcel, M. Pfister Stefan, Kawauchi Daisuke, Barillot Emmanuel, Remke Marc, Ayrault Olivier (2018 Sep 10)

Aberrant ERBB4-SRC Signaling as a Hallmark of Group 4 Medulloblastoma Revealed by Integrative Phosphoproteomic Profiling

Cancer Cell : 34 : 379-395 : [DOI : 10.1016/j.ccell.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.002)

Alexandra Garancher, Charles Y Lin, Morgane Morabito, Wilfrid Richer, Nathalie Rocques, Magalie Larcher, Laure Bihannic, Kyle Smith, Catherine Miquel, Sophie Leboucher, Nirmitha I Herath, Fanny Dupuy, Pascale Varlet, Christine Haberler, Christine Walczak, Nadine El Tayara, Andreas Volk, Stéphanie Puget, François Doz, Olivier Delattre, Sabine Druillennec, Olivier Ayrault, Robert J Wechsler-Reya, Alain Eychène, Franck Bourdeaut, Paul A Northcott, Celio Pouponnot (2018 Mar 14)

NRL and CRX Define Photoreceptor Identity and Reveal Subgroup-Specific Dependencies in Medulloblastoma.

Cancer cell : 435-449.e6 : [DOI : 10.1016/j.ccell.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.006)

Année de publication : 2017

Coralie Dorard, Charlène Estrada, Céline Barbotin, Magalie Larcher, Alexandra Garancher, Jessy Leloup, Friedrich Beermann, Manuela Baccharini, Celio Pouponnot, Lionel Larue, Alain Eychène, Sabine Druillennec (2017 May 13)

RAF proteins exert both specific and compensatory functions during tumour progression of NRAS-driven melanoma.

Nature communications : 15262 : [DOI : 10.1038/ncomms15262](https://doi.org/10.1038/ncomms15262)

Année de publication : 2014

Catherine Dehainault, Alexandra Garancher, Laurent Castéra, Nathalie Cassoux, Isabelle Aerts, François Doz, Laurence Desjardins, Livia Lumbroso, Rocío Montes de Oca, Geneviève Almouzni, Dominique Stoppa-Lyonnet, Celio Pouponnot, Marion Gauthier-Villars, Claude Houdayer (2014 May 23)

The survival gene MED4 explains low penetrance retinoblastoma in patients with large RB1 deletion.

Human molecular genetics : 5243-50 : [DOI : 10.1093/hmg/ddu245](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu245)

N I Herath, N Rocques, A Garancher, A Eychène, C Pouponnot (2014 Jan 21)

GSK3-mediated MAF phosphorylation in multiple myeloma as a potential therapeutic target.

Blood cancer journal : e175 : [DOI : 10.1038/bcj.2013.67](https://doi.org/10.1038/bcj.2013.67)