



Stéphane Vagner
Chef d'équipe
stephan.vagner@curie.fr
Tél : +33 (0)1 69 86 31 03

BIOLOGIE DES ARN, SIGNALISATION ET CANCER

Notre équipe se focalise sur le rôle des régulations des ARN et des protéines liant les ARN, dans la biologie du cancer et les thérapies anti-cancéreuses.

Nous étudions plusieurs aspects des régulations des ARN et des protéines liant les ARN: - régulations post-transcriptionnelles des gènes (polyadénylation intronique, traduction), - protéines liant les ARN (RBP) canoniques et non-canoniques, - ARN longs non-codants.

Nous étudions plusieurs aspects de la biologie du cancer et des thérapies anti-cancéreuses: - instabilité du génome et chimiothérapie génotoxique, - voies de signalisation oncogéniques et thérapies ciblées, - crosstalks entre cellules cancéreuses et immunitaires, immunothérapie.

Nous étudions plusieurs cancers: - mélanome cutané, - cancer du sein, - leucémie aigüe lymphoblastique T, - cancer du poumon non à petites cellules.

Pour adresser ces questions, nous utilisons une combinaison d'approches: - analyses biochimiques des ARN, des protéines et de leurs interactions, - analyses pan-génomiques des régulations des ARN (RNA-seq, 3' seq, polysome profiling) et des interactions ARN-protéines (iCLIP), - analyses de phénotypes des cellules cancéreuses en culture *in vitro*, - biologie des tumeurs *in vivo* et analyses de tumeurs de patients.

Projets en cours:

Axe 1: Contrôle de la stabilité du génome et réponse génotoxique. 1.1- Régulation de la polyadénylation intronique dans la réponse/ résistance aux agents génotoxiques. 1.2- Interactions directes de protéines de réponse aux dommages de l'ADN (protéines de DDR) avec

des ARN.

Axe 2: Mécanismes intrinsèques de résistance aux thérapies ciblées. 2.1-

Reprogrammation dynamique de la traduction dans les cellules cancéreuses tolérantes aux drogues. 2.2- Interactions directes de protéines signalisatrices de la voie MAPK avec des ARN.

Axe 3: Crosstalk entre cellules cancéreuses et leur environnement. 3.1- Régulation génique dépendant du TCR (T cell receptor) dans la leucémie aigüe lymphoblastique T. 3.2- Régulations post-transcriptionnelles dépendant des cellules immunitaires dans le mélanome. 3.3- Immunothérapies.

Six publications principales depuis 2014

(*co-corresponding authors, #co-first authors)

Shen S, Faouzi S, Bastide A, Martineau S, Malka-Mahieu H, Fu Y, Sun X, Mateus C, Routier E, Roy S, Desaubry L, André F, Eggermont A, David A, Scoazec JY, Vagner S*, Robert C* (2020). [An epitranscriptomic mechanism underlies selective mRNA translation remodelling in melanoma persister cells.](#) **Nat Commun.** 16;10(1):5713.

Tanaka I, Chakraborty A, Saulnier O, Benoit-Pilven C, Vacher S, Labiod D, Lam EWF, Bièche I, Delattre O, Pouzoulet F, Auboeuf D, Vagner S, Dutertre M. (2020). [ZRANB2 and SYF2-mediated splicing programs converging on ECT2 are involved in breast cancer cell resistance to doxorubicin.](#) **Nucleic Acids Res.** 18;48(5):2676-2693.

Cerezo M#, Guemiri R#, Druillennec S, Girault I, Malka-Mahieu H, Shen S, Allard D, Martineau S, Welsch C, Agoussi S, Estrada C, Adam J, Libenciuc C, Routier E, Roy S, Desaubry L, Eggermont AM, Sonenberg N, Scoazec JY, Eychène A, Vagner S*, Robert C*. (2018) [Translational control of tumor immune escape via the eIF4F-STAT1-PDL1 axis in melanoma.](#) **Nat Med**, 24:1877-1886

Trinquand A#, Dos Santos NR#, Tran Quang C#, Rocchetti F, Zaniboni B, Belhocine M, Da Costa De Jesus C, Lhermitte L, Tesio M, Dussiot M, Cosset F, Verhoeyen E, Pflumio F, Ifrah N, Dombret H, Spicuglia S, Chatenoud L, Gross DA, Hermine O, Macintyre E, Ghysdael J*, Asnafi V* (2016) [Triggering The Tcr Developmental Checkpoint Activates A Therapeutically Targetable Tumor Suppressive Pathway In T-Cell Leukemia.](#) **Cancer Discov**, 6:972-985.

Passaro D, Irigoyen M, Catherinet C, Gachet S, Da Costa De Jesus C, Lasgi C, Tran Quang C, Ghysdael J (2015). [CXCR4 Is Required For Leukemia Initiating Cell Activity In T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.](#) **Cancer Cell**, 27:769-779.

Boussemart, L., Malka-Mahieu, H., Girault, I., Allard, D., Hemmingsson, O., Tomasic, G., Thomas, M., Basmadjian, C., Ribeiro, N., Thuaud, F., Mateus, C., Routier, E., Kamsu-Kom, N., Agoussi, S., Eggermont, A. M., Desaubry, L., Robert, C.*, and Vagner, S.* (2014) [eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies.](#) **Nature**, 513:105-109



U1278-Biologie de l'ARN, Signalisation et Cancer
UMR3348 - Intégrité du génome, ARN et cancer