

Oncologie cellulaire et moléculaire

M. Hugues de THÉ, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

ENSEIGNEMENT

Cours : Oncologie, de l'empirisme à la biologie moderne^a

La chaire nouvellement créée d'Oncologie cellulaire et moléculaire se propose d'explorer les maladies cancéreuses dans leurs multiples facettes biologiques. L'étude du cancer a permis la découverte de très nombreux mécanismes fondamentaux de la biologie des cellules normales. En effet, les dérèglements cellulaires associés aux maladies « malignes » touchent presque tous les aspects de la vie de la cellule et des relations des cellules de l'organisme entre elles. Ces connaissances commencent à être utilisées pour mieux prendre en charge les patients. L'enseignement de la chaire portera une attention particulière aux approches dites « translationnelles », ces interfaces entre études cliniques et biologiques qui ont permis des progrès spectaculaires, mais malheureusement encore trop restreints à des pathologies rares.

La leçon inaugurale, intitulée « Oncologie, de l'empirisme à la biologie moderne », a eu lieu le 8 janvier 2015^b. Les cours se sont ensuite déroulés jusqu'à la mi-février. Dans cette première série de cours, j'ai voulu proposer une perspective historique des recherches sur le cancer, de la naissance de l'anatomie pathologique au XVIII^e siècle, à l'explosion actuelle de la génomique.

Ce premier cours a ainsi dressé un panorama de l'histoire de la connaissance des tumeurs, depuis le rôle joué par la microscopie dans leur définition, jusqu'à la

a. Les enregistrements des cours sont disponibles en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/course-2014-2015.htm> [NdÉ].

b. La leçon inaugurale est publiée sous forme imprimée (Collège de France/Fayard, 2015) et prochainement numérique (<https://books.openedition.org/cdf/156>). L'enregistrement de la leçon inaugurale est disponible en audio et vidéo sur le site internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/inaugural-lecture-2015-01-08-18h00.htm> [NdÉ].

génomique et le cancer expérimental chez l'animal. J'ai ensuite insisté sur l'importance des travaux épidémiologiques menés à partir des années 1950 dans l'identification des facteurs de risques des cancers prévalant chez l'homme. Le rôle majeur des infections virales et de l'intoxication tabagique a alors été souligné. J'ai ensuite présenté les apports de la virologie, en particulier celle des rétrovirus, à l'identification des premiers gènes du cancer (oncogènes). Les études des virus ayant un génome constitué d'ADN ont permis la découverte des anti-oncogènes (en particulier p53, gène maître de la réponse au stress, et RB, régulateur principal de la prolifération) qui sont souvent liés et inactivés par des protéines virales. Ces anti-oncogènes peuvent aussi être inactivés par des mutations présentes dès la conception (mutations germinales) dans de rares formes familiales de cancers.

La cancérogénèse repose largement sur l'acquisition de mutations géniques (activatrices ou inactivatrices) tout au long de la vie de l'individu. Le passage d'une cellule normale à une cellule transformée nécessite en effet une étroite coopération entre oncogènes et anti-oncogènes. La cancérisation est donc un processus multiétapes dans lequel une cellule va progressivement acquérir des lésions de son patrimoine génétique. Le plus souvent celles-ci n'ont pas de conséquences. Elles conduisent parfois à la mort de la cellule. Plus rarement, elles vont conférer un avantage sélectif de survie ou de prolifération. Ce modèle de maladie génétique progressivement acquise de la cellule explique l'incidence tardive des tumeurs spontanées chez l'homme.

J'ai ensuite tenté d'apporter un éclairage sur la réversibilité de l'état transformé, comme sur la possibilité d'un ciblage des protéines assurant la permanence de cet état. À travers le modèle d'une leucémie, que j'étudie depuis plus de 25 ans, j'ai voulu montrer que la destruction de la protéine maîtresse de la transformation cellulaire (la fusion PML/RARA) permettait d'obtenir la guérison de cette maladie par l'association d'une hormone, l'acide rétinoïque et d'un toxique pro-oxydant, l'arsenic, qui se fixent tous deux sur la protéine PML/RARA. La fixation de ces médicaments sur la protéine PML/RARA induit la dégradation de celle-ci, l'activation de la protéine p53 et la disparition rapide du clone leucémique. Acide rétinoïque et arsenic constituent les premières thérapeutiques ciblées capables d'induire des guérisons définitives par l'élimination du moteur moléculaire de la maladie. J'ai ensuite présenté une perspective du domaine, en particulier de la puissance des approches d'analyse du génome qui permettent aujourd'hui une description individuelle des tumeurs humaines. Ces technologies pourraient conduire à un meilleur ciblage des anomalies génétiques responsables de la transformation cellulaire, ciblage dont on pourrait espérer des bénéfices cliniques importants.

Le premier cours a repris les aspects historiques esquissés dans la leçon inaugurale. Il a en particulier mis en évidence les apports de l'analyse microscopique des tissus à la définition des différents stades de la maladie. Il a aussi détaillé les critères morphologiques propres aux cellules transformées, comme les anomalies du noyau de la cellule et de ses chromosomes. J'ai présenté les preuves de l'origine clonale des cancers, qui dérivent d'une seule cellule d'origine, même s'il existe ensuite une hétérogénéité intratumorale acquise avec l'évolution de la maladie, qu'elle soit spontanée ou sous traitement. L'étude des effets cancérogènes de substances chimiques ou des rayonnements sur des animaux a permis d'établir le lien direct entre pouvoir mutagène et pouvoir cancérogène. Il existe néanmoins des cancérogènes chimiques qui ne sont pas mutagènes, comme les hormones qui favorisent la croissance des cellules. C'est l'épidémiologie qui a permis une approche pertinente

des cancers humains. Elle a en particulier montré l'importance du vieillissement dans l'incidence des cancers. La diversité des prévalences des cancers dans les différents pays suggérait l'existence de facteurs favorisants majeurs inégalement répartis dans le monde. Le tabagisme et les infections virales ont été les premiers facteurs à être mis en évidence. Ceci souligne le rôle essentiel que jouent les virus et les mutagènes dans la transformation cellulaire chez l'homme. J'ai présenté le cas des tumeurs familiales et les modélisations mathématiques de Knudson qui démontraient l'existence de déterminants génétiques héréditaires dans de rares cancers humains, bien avant la découverte de mutations germinales d'anti-oncogènes. Le mode de vie joue aussi un rôle important, comme l'ont montré les études de migrations de population. On ne sait pas aujourd'hui quels sont les facteurs exacts impliqués dans le mode de vie. Il pourrait s'agir d'une conjonction de plusieurs facteurs différents. Cette grande hétérogénéité géographique des cancers implique que nombre d'entre eux, peut-être jusqu'à la moitié, seraient évitables. Toutefois, avec le vieillissement de la population, l'incidence des cancers va nécessairement continuer à augmenter.

Le deuxième et le troisième cours ont été consacrés à l'oncogénèse virale. Dès le début du XX^e siècle, plusieurs modèles expérimentaux ont permis formellement de démontrer que certaines tumeurs chez l'animal étaient transmissibles par des agents ultra-filtrants, dont on sait aujourd'hui qu'ils correspondent à des virus. L'exemple le mieux étudié est le sarcome de Rous. Les rétrovirus, par leur capacité à capturer des gènes de la cellule-hôte infectée, ont permis la découverte des premiers oncogènes dominants. Mais les rétrovirus, par leur capacité à s'intégrer à proximité de gènes cellulaires, peuvent aussi conduire à la surexpression de régulateurs clés de la croissance, comme le gène *Myc*. C'est la mutagenèse d'insertion. La capture d'oncogènes, ou l'insertion de provirus au voisinage de ceux-ci, sont des mécanismes exceptionnels chez l'homme. Il existe toutefois un rétrovirus oncogène HTLV-I. Sa biologie a été présentée en détail, en particulier le rôle de son activateur transcriptionnel Tax dans la prolifération des cellules infectées ou leucémiques.

J'ai ensuite abordé l'étude des virus oncogènes à ADN, principalement le virus de l'hépatite B et les familles Papillomes et Herpès. Ces trois virus jouent un rôle considérable dans les cancers humains. Les mécanismes impliqués dans la transformation, en particulier celui de l'interaction avec des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle de la prolifération (p53, Rb), ont été exposés. La complexité génétique de certains de ces virus et l'existence de mécanismes multiples qui coopèrent pour la transformation nécessitera probablement un cours ultérieur. Même s'ils ne semblent responsables que de 20 % des cancers humains (principalement dans les pays en voie de développements), les cancers viro-induits ont eu une importance considérable, car ils ont permis la découverte des premiers gènes du cancer. De plus, des stratégies vaccinales contre certains virus ont permis des diminutions spectaculaires de l'incidence de certains cancers, comme les hépato-carcinomes liés à l'infection par le virus de l'hépatite B à Taïwan.

Le dernier cours a présenté une vision synthétique de la complexité génétique du cancer, telle que les progrès de la génomique permettent aujourd'hui de l'appréhender. S'appuyant sur la revue récente de B. Vogelstein, j'ai présenté l'extrême hétérogénéité du nombre de mutations dans le génome des cellules tumorales. Les tumeurs associées à une exposition aux mutagènes (poumon, mélanomes) présentent plusieurs centaines de mutations, les tumeurs pédiatriques

et certaines leucémies en présentent parfois moins de cinq. Seule une fraction de ces anomalies génétiques concerne des gènes maîtres (*drivers*), ceux dont les anomalies sont associées à des effets biologiques majeurs. Parmi les 150 *drivers* connus à ce jour, un à six seulement semblent être directement impliqués dans une tumeur donnée. De plus, beaucoup de ces *drivers* activent les mêmes voies de prolifération, de survie ou de signalisation. Le répertoire des voies de régulations impliquées dans la transformation cancéreuse est donc beaucoup plus restreint que le nombre des gènes maîtres identifiés à ce jour.

Les leucémies constituent une classe très hétérogène de maladies. Néanmoins, leur génétique est beaucoup plus simple que celles des tumeurs solides. De plus, le système hématopoïétique présente de nombreux avantages : cellules faciles à prélever, à amplifier *ex vivo*. Ce système a permis de répondre à certaines questions clés, comme celles de l'existence de mutations silencieuses dans des cellules-souches normales, de mutations pré-leucémiques dans le sang d'individus sains ou de la coopération fonctionnelle de ces mutations lors de la transition vers la leucémie. La découverte des anomalies maîtresses des leucémies a été grandement facilitée par l'existence de translocations chromosomiques récurrentes. Ces translocations conduisent soit à la surexpression de gènes maîtres de la prolifération (comme *Myc* dans le lymphome de Burkitt), soit à la formation de gènes de fusion dans les leucémies myéloïdes. Ces anomalies chromosomiques, détectées dès le début des années 1960, ont permis l'identification des premiers oncogènes dans des cancers humains. Plus récemment, une cartographie précise de l'ensemble de ces mutations a pu être établie dans les leucémies aiguës myéloïdes. La séquence temporelle de ces anomalies a pu être définie, mettant en avant le rôle central des altérations précoces des régulateurs épigénétiques, ceux assurant la mémoire cellulaire et définissant des hiérarchies parmi les progéniteurs. Dans certains cas, des anomalies distinctes convergent fonctionnellement sur une seule voie de prolifération ou de survie, comme cela a été démontré pour la voie NFκB dans les lymphomes. Les techniques de séquences à très haut débit ont enfin permis de mettre en évidence l'évolution darwinienne d'une population de cellules tumorales, en particulier en réponse aux traitements génotoxiques.

Certaines des protéines maîtresses de la transformation peuvent être des cibles thérapeutiques, comme BCR/ABL ou PML/RARA. Dans les deux cas, des modélisations fines de la réponse aux traitements ont permis de déterminer les mécanismes cellulaires des rémissions et de définir une hiérarchie fonctionnelle parmi les cellules leucémiques. La dernière partie du cours a esquissé le rôle émergent de p53 dans la réponse thérapeutique. Les données récentes sur les fonctions *in vivo* de ce gène ont également été abordées dans le séminaire.

Séminaire^c

Le colloque de la chaire « Les milles et une facette de p53 » s'est déroulé le 21 mai 2015 et a réuni des spécialistes français et étrangers de cette protéine qui

c. Les enregistrements du séminaire sont disponibles en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/symposium-2014-2015.htm> [NdÉ].

est un des acteurs clés de la transformation maligne. Les communications ont presque toutes abordé le rôle de cette protéine dans un organisme modèle, la souris :

Laura Attardi (Stanford University) : « Deconstructing p53 Pathways in Vivo » ;

Franck Toledo (Institut Curie, Paris) : « p53 Is a Regulator of Telomere Metabolism » ;

Oliver Maddocks (Beatson Institute, Glasgow) : « Metabolic Control of Cancer Fate Decisions » ;

Laurent Le Cam (Inserm, Montpellier) : « The p53 Pathway and Metabolism: Implications in Normal Tissue Homeostasis, Aging and Cancer Progression » ;

Arnold Levine (The Institute for advanced studies, Princeton) : « The Evolution of Tumours in p53 Deficient Mice and Humans » ;

Gareth Bond (Oxford University, Oxford) : « Does the Broader Human Population Have Innate Differences in p53-Mediate Tumour Suppression » ;

Robin Fahraeus (Inserm, Paris) : « p53's Messenger RNA: The Other Side of the Coin » ;

Pier Giuseppe Pelicci (European Institute of Oncology, Milan) : « Regulation of Self Renewal in Cancer Stem Cells » ;

Jean-Christophe Marine (KU Leuven) : « p53 Reactivation Therapy in Melanoma ».

ENSEIGNEMENT À L'EXTÉRIEUR

Deux cours ont été donnés fin mai 2015 à l'école de médecine de l'université JiaoTong de Shanghai, plus particulièrement à l'hôpital RuiJin. C'est dans cet hôpital que furent traités les premiers patients par l'acide rétinoïque et que le traitement combiné avec l'arsenic a été expérimenté avec succès. Une coopération très étroite entre l'hôpital Saint-Louis et l'hôpital RuiJin existe depuis près de 30 ans et a été formalisée par la création d'un laboratoire international associé du CNRS et de l'Inserm depuis 2003.

Le premier cours a permis la présentation du Collège de France et a repris les éléments de la leçon inaugurale. Il a été introduit par le Pr Wang, hématologue clinicien et découvreur des effets anti-leucémiques des rétinoïdes. L'école de médecine de JiaoTong donne une partie de ses cours en français et ce cours a donc été suivi par les nombreux enseignants et étudiants francophones. Le second cours, plus axé sur la recherche, a présenté les avancées les plus récentes de la physiopathologie des leucémies et les bases de la réponse thérapeutique. Ce cours a réuni plus de quatre cents étudiants en médecine et chercheurs en sciences biologiques.

ACTIVITÉ DE RECHERCHE

Travaux de recherche de l'équipe

L'équipe travaille depuis plus de 25 ans sur la pathogénie de la leucémie aigüe promyélocytaire (LAP) et les bases de la réponse à l'acide rétinoïque (AR) et à l'arsenic. Ceci nous a amenés à développer des approches multiples, de biologie cellulaire, de biochimie, de modélisations *in vivo*, approches toutes centrées autour de PML/RARA ou de ses deux protéines constitutives, PML et RARA. L'étude des mécanismes de la transformation cellulaire et de la réponse thérapeutique nous a

permis d'entrer dans des domaines très fondamentaux (organisation du noyau cellulaire, contrôle de la protéolyse, régulation de la sumoylation) et d'y apporter, au fil des ans, des contributions significatives. Ce résumé se focalisera donc sur les avancées les plus récentes ou les travaux en cours. L'activité de recherche s'est entièrement déroulée sur le site de l'hôpital Saint-Louis, le transfert d'une partie de l'équipe sur le site Berthelot n'étant effectif qu'en septembre 2015.

PML/RARA est une protéine multifonctions qui exerce des effets dominants négatifs aussi bien sur le contrôle de la transcription par RARA que sur la biogénèse des corps nucléaires PML. Des gains de fonctions ont également été décrits, en particulier la dérégulation de l'expression de nombreux gènes qui ne sont pas normalement sous le contrôle de RARA. Les contributions respectives de ces différentes propriétés de PML/RARA à la transformation cellulaire restent mal comprises. L'une des particularités faisant la puissance de ce système est l'existence de deux agents thérapeutiques découverts par hasard, l'acide rétinoïque et l'arsenic. L'un et l'autre se fixent directement à PML/RARA, changeant profondément ses fonctions biologiques : il s'agit donc de traitements ciblés. L'acide rétinoïque transforme PML/RARA d'un état de répresseur de la transcription à un activateur de celle-ci. L'arsenic induit l'agrégation de PML et PML/RARA, permettant le recrutement au sein des corps nucléaires PML de nombreuses protéines qui peuvent y être activées, désactivées ou dégradées. Enfin, ces deux agents thérapeutiques induisent également la destruction de PML/RARA par le protéasome, un complexe multi-protéique spécialisé dans la dégradation régulée des protéines intracellulaires. Les contributions respectives de ces différentes modifications moléculaires (activation transcriptionnelle, répression, agrégation de PML...) et cellulaires (différenciation, sénescence ou mort) en réponse à l'acide rétinoïque ou à l'arsenic restaient très discutées. Elles sont pourtant très importantes, car, d'une manière générale, les fondements cellulaires de la réponse aux traitements ciblés ne sont pas bien connus. Leur compréhension serait pourtant essentielle pour la transposition des succès clinique de la LAP à d'autres pathologies malignes.

L'une de nos approches pour décrypter la physiopathologie de la réponse thérapeutique de la LAP a été l'observation inattendue du fait que l'acide rétinoïque et l'arsenic exercent un effet synergique pour l'élimination de la maladie, mais ont des effets antagonistes sur la différenciation cellulaire. En utilisant des approches pharmacologiques et génétiques, nous avons formellement démontré que la dégradation de PML/RARA est bien responsable de l'éradication de la maladie par la combinaison acide rétinoïque/arsenic (Ablain, 2013, 2014). La dégradation de PML/RARA permet la reformation des corps nucléaires PML et l'activation de p53, le gène-maître du contrôle du stress cellulaire. L'éradication de la maladie ne fait pas appel à un programme d'apoptose (mort programmée), mais plutôt à un mécanisme de sénescence (vieillesse accélérée). De manière inattendue, dans les modèles de souris, la réponse à l'acide rétinoïque nécessite la présence du gène PML normal, qui est requis pour l'activation de p53. L'analyse de patients ayant présenté une résistance au traitement a permis de mettre en évidence une mutation de l'allèle normal de PML sur le site de liaison à l'arsenic (Lehmann-Che, 2014). Cette observation inattendue constitue une preuve génétique forte de l'implication de PML dans la réponse thérapeutique. Ceci pourrait expliquer l'extraordinaire efficacité clinique de l'arsenic qui agit sur PML/RARA (pour le dégrader) et sur PML (pour reformer les corps nucléaires et activer p53 avant de dégrader la protéine). La manière dont la reformation des corps nucléaires PML active p53

reste encore mal comprise. Il semble que PML soit capable de recruter au sein des corps nucléaires des enzymes capables de modifier la protéine p53 en lui attachant des résidus (acétyles, phosphates, peptides, etc.) favorisant son activation. En regroupant dans une zone très restreinte de la cellule des enzymes et leurs substrats protéiques, PML aurait un rôle de facilitateur de ces modifications.

Ce rôle clé de la protéine PML normale dans la guérison de la maladie nous a conduits à une étude approfondie de la biogénèse des corps PML. Cette partie a été plus particulièrement développée par l'équipe de Valérie Lallemand-Breitenbach qui va bientôt rejoindre le CIRB. Nous avons ainsi démontré que la polymérisation de PML en réponse au stress oxydant permet la biogénèse de corps, suivi du recrutement des partenaires par un mécanisme dépendant des interactions entre les peptides SUMO et SUMO-interaction motifs (Sahin, 2014). En collaboration avec des équipes chinoises (hôpital RuiJin, Shanghai, LIA Inserm/CNRS), nous avons aussi démontré que le domaine à doigt de zinc RING de PML s'agrège en tétramères dont la formation est indispensable à la biogénèse des corps nucléaires, à la sumoylation de PML et à la réponse à l'arsenic. Au niveau fonctionnel, nous avons démontré *in vivo* que PML est un senseur du stress oxydant et contribue directement à la réponse biologique à celui-ci, entre autres par l'activation des fonctions anti-oxydantes de p53. L'ensemble de ces travaux éclaire d'un jour nouveau la fonction des corps nucléaires PML en dehors du contexte spécifique de la LAP.

Il est en général admis que la différenciation des cellules leucémiques en réponse à l'acide rétinoïque résulte de l'activation de la transcription de gènes clés de la maturation des cellules myéloïdes. Ce modèle n'explique pas pourquoi l'arsenic, qui n'exerce pas d'effet sur la transcription dépendante de RARA, induit aussi la différenciation cellulaire *in vivo*. Nous avons démontré que la perte de PML/RARA est non seulement responsable de la perte de l'autorenouvellement leucémique (en activant p53), mais aussi de la différenciation cellulaire, en libérant les promoteurs ciblés par PML/RARA (Vitaliano-Prunier, 2014). Cette dé-répression transcriptionnelle explique la différenciation induite par l'arsenic et unifie ainsi le mode d'action des deux agents thérapeutiques, acide rétinoïque et arsenic.

Grâce à une étroite collaboration avec l'équipe d'Ali Bazarbachi (université américaine de Beyrouth, soutenu par un LIA Inserm/CNRS) nous avons étendu certaines des observations faites sur le modèle des LAP à d'autres types de leucémies. En particulier, nous avons montré que la dégradation de la protéine Tax du virus leucémogène HTLV-I par l'association d'interféron alpha et d'arsenic est responsable de la mort des cellules leucémiques transformées par HTLV-I. La dégradation de Tax répond au même mécanisme moléculaire que celui de PML/RARA (Dassouki, 2015). La combinaison d'interféron et d'arsenic, en association avec un antirétroviral, a un effet clinique spectaculaire sur les formes cutanées de cette maladie. L'acide rétinoïque, comme l'arsenic, est capable d'induire la dégradation d'une autre protéine centrale à la transformation de certaines leucémies myéloïdes, la forme mutée de NPM-1 (ElHajj, 2015). Les mécanismes biochimiques impliqués, et l'optimisation de l'effet thérapeutique *in vivo* (qui reste pour l'instant modeste) sont en cours. Néanmoins, ces observations pourraient expliquer l'effet bénéfique de l'adjonction d'acide rétinoïque à la chimiothérapie chez des patients présentant ces leucémies avec mutation de NPM1. Ainsi, le paradigme du rôle thérapeutique de la protéolyse induite pourrait progressivement s'étendre à d'autres types de leucémies.

PUBLICATIONS

Principaux articles scientifiques

ABLAIN J., RICE K., SOILIH H., REYNIES A. DE, MINUCCI S. et THÉ H. DE, « Activation of a promyelocytic leukemia-tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure », *Nature medicine*, 20(2), février 2014, 167-174, DOI : 10.1038/nm.3441.

BALLY C., ADES L., RENNEVILLE A., SEBERT M., ECLACHE V., PREUDHOMME C., MOZZICONACCI M.J., THÉ H. DE, LEHMANN-CHE J. et FENAUX P., « Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine », *Leuk Res*, 38(7), juillet 2014, 751-755, DOI : 10.1016/j.leukres.2014.03.012.

EL EIT R.M., ISKANDARANI A.N., SALIBA J.L., JABBOUR M.N., MAHFOUZ R.A., BITAR N.M., AYOUBI H.R., ZAAATARI G.S., MAHON F.X., THÉ H. DE, BAZARBACHI A.A. et NASR R.R., « Effective targeting of chronic myeloid leukemia initiating activity with the combination of arsenic trioxide and interferon alpha », *Int J Cancer*, 134(4), 15 février 2014, 988-996, DOI : 10.1002/ijc.28427.

LEHMANN-CHE J., BALLY C. et THÉ H. DE, « Resistance to therapy in acute promyelocytic leukemia », *N Engl J Med*, 371(12), 18 septembre 2014, 1170-1172, DOI : 10.1056/NEJMc1409040.

SAHIN U., FERHI O., CARNEC X., ZAMBORLINI A., PERES L., JOLLIVET F., VITALIANO-PRUNIER A., THÉ H. DE et LALLEMAND-BREITENBACH V., « Interferon controls SUMO availability via the Lin28 and let-7 axis to impede virus replication », *Nat Commun*, 5, 2014, 4187, DOI : 10.1038/ncomms5187.

SAHIN U., FERHI O., JEANNE M., BENHENDA S., BERTHIER C., JOLLIVET F., NIWA-KAWAKITA M., FAKLARIS O., SETTERBLAD N., THÉ H. DE et LALLEMAND-BREITENBACH V., « Oxidative stress-induced assembly of PML nuclear bodies controls sumoylation of partner proteins », *J Cell Biol*, 204(6), 17 mars 2014, 931-945, DOI : 10.1083/jcb.201305148.

VITALIANO-PRUNIER A., HALFTERMEYER J., ABLAIN J., DE REYNIES A., PERES L., LE BRAS M., METZGER D. et THÉ H. DE, « Clearance of PML/RARA-bound promoters suffice to initiate APL differentiation », *Blood*, 124(25), 11 décembre 2014, 3772-3780, DOI : 10.1182/blood-2014-03-561852.

DASSOUKI Z., SAHIN U., EL HAJJ H., JOLLIVET F., KFOURY Y., LALLEMAND-BREITENBACH V., HERMINE O., THÉ H. DE et BAZARBACHI A., « ATL response to arsenic/interferon therapy is triggered by SUMO/PML/RNF4-dependent Tax degradation », *Blood*, 125(3), 15 janvier 2015, 474-482, DOI : 10.1182/blood-2014-04-572750.

EL HAJJ H., DASSOUKI Z., BERTHIER C., RAFFOUX E., ADES L., LEGRAND O., HLEIHEL R., SAHIN U., TAWIL N., SALAMEH A., ZIBARA K., DARWICHE N., MOHTY M., DOMBRET H., FENAUX P., THÉ H. DE et BAZARBACHI A., « Retinoic acid and arsenic trioxide trigger degradation of mutated NPM1, resulting in apoptosis of AML cells », *Blood*, 125(22), 28 mai 2015, 3447-3454, DOI : 10.1182/blood-2014-11-612416.

GAILLARD C., TOKUYASU T.A., ROSEN G., SOTZEN J., VITALIANO-PRUNIER A., ROY R., PASSEGUE E., THÉ H. DE, FIGUEROA M.E. et KOGAN S.C., « Transcription and methylation analyses of preleukemic promyelocytes indicate a dual role for PML/RARA in leukemia initiation », *Haematologica*, 100(8), août 2015, 1064-1075, DOI : 10.3324/haematol.2014.123018.

YUAN H., ZHANG T., LIU X., DENG M., ZHANG W., WEN Z., CHEN S., CHEN Z., THÉ H. DE, ZHOU J. et ZHU J., « Sumoylation of CCAAT/enhancer-binding protein alpha is implicated in hematopoietic stem/progenitor cell development through regulating runx1 in zebrafish », *Sci Rep*, 5, 2015, 9011, DOI : 10.1038/srep09011.

Reuves

ABLAIN J. et THÉ H. DE, « Retinoic acid signaling in cancer: The parable of acute promyelocytic leukemia », *Int J Cancer*, 135(10), 15 novembre 2014, 2262-2272, DOI : 10.1002/ijc.29081.

RICE K.L. et THÉ H. DE, « The acute promyelocytic leukaemia success story: curing leukaemia through targeted therapies », *J Intern Med*, 276(1), juillet 2014, 61-70, DOI : 10.1111/joim.12208.

SAHIN U., THÉ H. DE. et LALLEMAND-BREITENBACH V., « PML nuclear bodies: assembly and oxidative stress-sensitive sumoylation », *Nucleus*, 5(6), 2014, 499-507, DOI : 10.4161/19491034.2014.970104.

SAHIN U., LALLEMAND-BREITENBACH V. et THÉ H. DE, « PML nuclear bodies: regulation, function and therapeutic perspectives », *J Pathol*, 234(3), novembre 2014, 289-291, DOI : 10.1002/path.4426.

THÉ H. DE., « Lessons taught by acute promyelocytic leukemia cure », *Lancet*, 386, 18 juillet 2015, 247-248, DOI : 10.1016/S0140-6736(15)61278-8.

Contribution à des ouvrages

THÉ H. DE, « PML/RARA as the master driver of APL pathogenesis and therapy response », dans M. ANDREEF (éd.), *Targeted therapy of acute myeloid leukemia*, Springer, 2015.

AUTRES ACTIVITÉS

Principales conférences invitées

European Institute of Oncology, Milan, septembre 2014.

Goethe University, Francfort, octobre 2014.

Annual guest lecture, Leukemia and lymphoma research, Londres, novembre 2014.

Académie de pharmacie, Paris, décembre 2014.

Keynote lecture, IGH retreat, Montpellier, avril 2015.

Patterson Institute for Cancer Research, Manchester, avril 2015.

Giuseppe Bigi memorial lecture, Milan, mai 2015.

Jose Carrera memorial lecture, 20th Meeting of the European Hematology Association, Vienne, juin 2015.

World medicine submit, Macau, juillet 2015.

Chinese Medical Association, Chongqin, juillet 2015.

EMBO meeting on Ubiquitin, septembre 2015.

Participation à des programmes nationaux et internationaux

Équipe labellisée par la ligue contre le cancer, 2015-2017.

Advanced Grant, ERC (STEMAPL), 2011-2016.

Distinctions

Prix Duquesne, Ligue contre le cancer.

Prix José Carrera, EHA.

Responsabilités collectives

Président du conseil scientifique de la fondation Bettencourt-Schuller.

Administrateur de la Société française du cancer.

Membre du conseil scientifique de la fondation TATA (Londres).