

Christophe GROSSET

Directeur de Recherche, Responsable de l'équipe MIRCADE, Responsable de l'équipe MIRCADE au sein de l'unité U1312 Inserm, Institut d'Oncologie de Bordeaux, Université de Bordeaux, France.



MIRCADE : Méthodes et Innovations pour la Recherche sur les Cancers de l'Enfant. <https://www.bricbordeaux.com/bric-team/mircade/>

Carrière professionnelle :

Après une thèse de doctorat sur la régulation des facteurs pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales de la moelle osseuse et deux stages post-doctoraux sur le rôle des séquences ARN cis-régulatrices (comme par exemple mCRD, élément riche en AU) dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes, j'ai rejoint l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) en tant que Chargé de Recherche en 2001. J'ai d'abord étudié les mécanismes contrôlant la régulation post-transcriptionnelle dans les cellules hépatiques normales et tumorales et développé de nouveaux outils analytiques de criblage fonctionnelle dénommés FunREG et Dual Fluorescence-FunREG. De 2008 à 2019, j'ai décrypté les mécanismes contrôlant la régulation d'oncogènes clés (Fos, Glypican-3, bêta-caténine, RAF1 kinase...) par les microARNs dans le cancer du foie chez l'adulte et chez l'enfant. En 2018, j'ai supervisé un projet visant à classer les tumeurs du foie chez l'enfant en trois groupes sur la base d'une signature moléculaire à 4 gènes utilisable dans la pratique clinique. Dans cette même étude, j'ai rapporté l'activation anormale de la voie Anémie de Fanconi, une machinerie moléculaire impliquée dans la réparation des dommages à l'ADN, dans les hépatoblastomes prolifératifs de type C2A. Cette année, j'ai montré le rôle suppresseur de tumeur du gène LIM homeobox-2 dans les cancers du foie chez l'adulte et chez l'enfant. Ce cofacteur transcriptionnel inhibe le cancer du foie en induisant le désassemblage du complexe bêta-caténine/TCF4 et en induisant l'expression de nombreux inhibiteurs des voies de signalisation Wnt et MAPK/ERK. Enfin, j'ai mis en place un consortium transdisciplinaire dénommé OncoNA et étudié l'architecture interne des tissus tumoraux hépatiques par imagerie volumétrique et digitale à l'aide d'une procédure combinant la microscopie électronique à balayage en 3D, l'apprentissage par la machine, l'intelligence artificielle, les mathématiques appliquées et l'infographie. Cette étude pilote a conduit à (i) la définition des premiers paramètres bioarchitecturaux qui façonnent l'organisation spatiale des tissus tumoraux (données brevetées), et (ii) l'émergence d'un nouveau domaine appelé "onconanotomie".

Depuis 2016, je dirige l'équipe MIRCADE, qui étudie la biologie de plusieurs tumeurs solides chez l'enfant, dont l'hépatoblastome, le gliome diffus de la ligne médiane muté H3K27M (ou DIPG) et la tumeur de Wilms. Nous nous intéressons au rôle des microARN, des récepteurs et des kinases, et au métabolisme des lipides, la signalisation moléculaire (voie Wnt/bêta-caténine, MAPK, ERK...) et les régulations de l'expression des gènes. Nous travaillons également sur le repositionnement de médicaments et le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement des enfants atteints de cancer. Notre équipe utilise de nombreux modèles

cellulaires (culture cellulaire standard en 2D, sphéroïdes) et animaux, notamment la souris, l'embryon de poulet, l'embryon de Xenope et le poisson zèbre.

Publications sélectionnées :

1. Mosca, N., Khoubai, F.Z., Fedou, S., Carrillo-Reixach, J., Caruso, S., Del Rio-Alvarez, A., Dubois, E., Avignon, C., Dugot-Senant, N., Guettier, C., Mussini, C., Zucman-Rossi, J., Armengol, C., Thiebaud, P., Veschambre, P. and **Grosset, C.F.** (2022) LIM Homeobox-2 Suppresses Hallmarks of Adult and Pediatric Liver Cancers by Inactivating MAPK/ERK and Wnt/Beta-Catenin Pathways. *Liver Cancer*, 11, 126-140, doi: 10.1159/000521595, PMC9109075.
2. de Senneville, B.D., Khoubai, F.Z., Bevilacqua, M., Labedade, A., Flosseau, K., Chardot, C., Branchereau, S., Ripoché, J., Cairo, S.*, Gontier, E.* and **Grosset, C.F.***. (2021) Deciphering tumour tissue organization by 3D electron microscopy and machine learning. *Communications Biology*, 4, 1390, doi: 10.1038/s42003-021-02919-z. * co-last authors.
3. Ghousein, A., Mosca, N., Cartier, F., Charpentier, J., Dupuy, J.W., Raymond, A.A., Bioulac-Sage, P. and **Grosset, C.F.** (2020) miR-4510 blocks hepatocellular carcinoma development through RAF1 targeting and RAS/RAF/MEK/ERK signalling inactivation. *Liver Int*, 40, 240-251, doi: 10.1111/liv.14276.
4. Indersie, E., Hooks, K.B., Capdevielle, C., Fabre, M., Dugot-Senant, N., Desplat, A., Lepreux, S., Merched, A., **Grosset, C.F.** and Hagedorn, M. (2018) Tracking cellular and molecular changes in a species-specific manner during experimental tumor progression in vivo. *Oncotarget*, 9, 16149-16162, doi: 10.18632/oncotarget.24598, PMC5882324.
5. Hooks, K.B., Audoux, J., Fazli, H., Lesjean, S., Ernault, T., Dugot-Senant, N., Leste-Lasserre, T., Hagedorn, M., Rousseau, B., Danet, C., Branchereau, S., Brugieres, L., Taque, S., Guettier, C., Fabre, M., Rullier, A., Buendia, M.A., Commes, T., **Grosset, C.F.*** and Raymond, A.A*. (2018) New insights into diagnosis and therapeutic options for proliferative hepatoblastoma. *Hepatology*, 68, 89-102, doi: 10.1002/hep.29672, 29152775. * co-last authors.
6. Cartier, F., Indersie, E., Lesjean, S., Charpentier, J., Hooks, K.B., Ghousein, A., Desplat, A., Dugot-Senant, N., Trezeguet, V., Saggiocco, F., Hagedorn, M. and **Grosset, C.F.** (2017) New tumor suppressor microRNAs target glypican-3 in human liver cancer. *Oncotarget*, 8, 41211-41226, doi: 10.18632/oncotarget.17162, PMC5522324.
7. Maurel, M., Jalvy, S., Ladeiro, Y., Combe, C., Vachet, L., Saggiocco, F., Bioulac-Sage, P., Pitard, V., Jacquemin-Sablon, H., Zucman-Rossi, J., Laloo, B. and **Grosset, C.F.** (2013) A functional screening identifies five microRNAs controlling glypican-3: role of miR-1271 down-regulation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 57, 195-204, doi: 10.1002/hep.25994.
8. Maurel, M., Dejeans, N., Taouji, S., Chevet, E. and **Grosset, C.F.** (2013) MicroRNA-1291-mediated silencing of IRE1alpha enhances Glypican-3 expression. *RNA*, 19, 778-788, doi: 10.1261/rna.036483.112, PMC3683912.
9. Jalvy-Delvaile, S., Maurel, M., Majo, V., Pierre, N., Chabas, S., Combe, C., Rosenbaum, J., Saggiocco, F. and **Grosset, C.F.** (2012) Molecular basis of differential target regulation by miR-96 and miR-182: the Glypican-3 as a model. *Nucleic Acids Res*, 40, 1356-1365, doi: 10.1093/nar/gkr843, PMC3273822.
10. Laloo, B., Simon, D., Veillat, V., Lauzel, D., Guyonnet-Duperat, V., Moreau-Gaudry, F., Saggiocco, F. and **Grosset, C.** (2009) Analysis of post-transcriptional regulations

by a functional, integrated, and quantitative method. *Mol Cell Proteomics*, 8, 1777-1788, doi: 10.1074/mcp.M800503-MCP200, PMC2722765.

11. **Grosset, C.**, Chen, C.Y., Xu, N., Sonenberg, N., Jacquemin-Sablon, H. and Shyu, A.B. (2000) A mechanism for translationally coupled mRNA turnover: interaction between the poly(A) tail and a c-fos RNA coding determinant via a protein complex. *Cell*, 103, 29-40, doi: 10.1016/s0092-8674(00)00102-1.