



**institut
universitaire
de France**

Promotion IUF

Rapport d'activité (délégation 2018-2023)

NOM : BORG

PRÉNOM : JEAN-PAUL

DATE DE NAISSANCE : 4 février 1966

GRADE : PU-PH CE2

DISCIPLINE PRINCIPALE : BIOLOGIE CELLULAIRE

CNU : 82

UNIVERSITÉ OU ÉTABLISSEMENT D'APPARTENANCE : Aix-Marseille Université

UNITÉ DE RECHERCHE D'APPARTENANCE : Centre de Recherche en
Cancérologie de Marseille (CRCM) – Inserm, CNRS, AMU, Institut Paoli-Calmettes

CATÉGORIE : SENIOR

THÉMATIQUE DE RECHERCHE : POLARITE CELLULAIRE, SIGNALISATION ET
CANCER

RÉSUMÉ SCIENTIFIQUE À PROPOS DE LA RÉALISATION DU PROJET DE
RECHERCHE IUF (2 pages maximum) :

*Avancées majeures / Etat d'achèvement / réorientations éventuelles au cours des 5
ans / Perspectives ouvertes par le travail réalisé*

Mon équipe a innové en révélant le rôle de protéines de la polarité cellulaire dans le processus tumoral, que ce soit pour des protéines de la polarité apico-basale de la famille de Scribble, (revue dans *Oncogene* 2020) que celles de la voie Wnt/Planar Cell Polarity ou Wnt/PCP (Vangl2, PTK7, Mink1, Prickle1) (revue dans *Trends in Cancer* 2017). Ces projets bénéficient de fortes collaborations avec des équipes nationales et internationales et de l'accès privilégié aux plateformes et ressources biologiques du CRCM et de l'Institut Paoli-Calmettes.

Les avancées de mon projet IUF 2018-2023 sont les suivantes :

Projet Vangl2

Vangl2 est un récepteur membranaire central de la voie Wnt/PCP qui interagit avec les domaines PDZ de Scribble. Nous avons identifié un nouveau réseau protéique associé à Scribble incluant des membres de la voie Wnt canonique inhibés par ce suppresseur de tumeur (*Proteomics* 2019). Lano, paralogue de Scribble, se comporte comme un régulateur de l'expansion de cellules souches normales et cancéreuses mammaires par une répression des ligands Wnt (*Stem Cell Reports* 2018).

Nous avons montré que Vangl2 est surexprimé dans les cancers du sein triple négatifs (TNBC) et co-purifie avec un complexe p62/SQSTM1-JNK (*Nat. Commun.* 2016, *Sem. Cell. Dev. Biol.* 2017, *J. Mol. Biol.* 2018). Nos projets collaboratifs ont mis en exergue le rôle central de Vangl2 dans le renouvellement des cellules souches de

rhabdomyosarcomes (*Cell Stem Cell* 2018) et dans l'implantation de l'embryon (*Nat. Com.* 2018, *PNAS* 2020). Nous avons développé les premiers anticorps spécifiques de Vangl1 et Vangl2 et, grâce à des *Tissue Micro Arrays* de TNBC, nous avons défini Vangl2 comme un biomarqueur biphasique intéressant dans les TNBC de très mauvais pronostic (*manuscrit en préparation*). Nous avons entrepris la caractérisation moléculaire et fonctionnelle d'une nouvelle isoforme de Vangl2 formant un complexe multimérique avec Vangl1/Vangl2 important dans le développement du *Xénope* (coll. avec L. Kodjabachian, *J. Biol. Chem.* in press).

Dans le cadre d'un projet européen (ITN Marie Curie, 2016-2020), nous avons criblé par double-hybride chez la levure le PDZome humain complet (166 protéines, >250 PDZ) afin d'identifier les protéines permettant à Vangl2 et syndécan-4, un autre récepteur de la voie Wnt/PCP, d'interagir (*BBA Proteins Proteom.* 2023).

Notre équipe avait également découvert que la protéine adaptatrice Wnt/PCP Prickle1, un partenaire de Vangl2, est surexprimé dans les TNBC et active la voie mTORC2, induisant la dissémination métastatique et la croissance tumorale en association avec la sérine/thréonine kinase Mink1 (*Dev. Cell.* 2016, *Cell Cycle* 2016). Nous avons maintenant montré que Prickle1 s'associe aussi à Ect2, une Rho-GEF fréquemment dérégulée dans les TNBC (*Br. J. Cancer* 2019). Nous avons mené une stratégie de phosphoprotéomique et identifié de nouveaux substrats de Mink1 dont LL5 β qui ancre les microtubules dans le cortex cellulaire grâce à son association avec la protéine *plus-end* CLASP2. À l'aide d'un inhibiteur de Mink1, nous démontrons que l'activité enzymatique de Mink1 est impliquée dans l'assemblage et la localisation du complexe protéique et la migration cellulaire. L'analyse des données transcriptomiques montre que de hauts niveaux concomitants d'ARNm de *Prickle1* et *LL5 β* sont associés à une faible survie sans métastases chez les patientes TNBC. Nos résultats suggèrent que Mink1 peut représenter une cible thérapeutique dans les TNBC (*J. Cell Sci.* 2022).

Projet PTK7

Nous avons poursuivi nos études sur PTK7, un récepteur à activité kinase impliqué comme Vangl2 dans la voie Wnt/PCP mais également dans la voie Wnt/ β -caténine. Nos travaux avaient révélé que PTK7 est capable d'hétérodimériser avec ROR2, un RTK activé par Wnt5a (*J. Biol. Chem.*, 2015), est impliqué dans la rétention des cellules souches hématopoïétiques dans la moëlle osseuse (*J. Immunol.* 2015) et joue un rôle prométastatique dans les cancers du côlon de mauvais pronostic (*PLoS ONE*, 2015). PTK7 est par ailleurs actuellement ciblé par une molécule thérapeutique (*antibody-drug conjugate*) en essai clinique (*Trends Cancer*, 2017).

Afin d'étudier le rôle de PTK7 dans la tumorigenèse colique, nous avons produit des souris déficientes pour PTK7 (Ptk7^{fllox/fllox}) dans différentes cellules du tube digestif qui expriment le récepteur. Nous caractérisons actuellement l'expression de PTK7 dans différentes sous-populations de cellules du côlon et pendant la carcinogenèse chimio-induite du côlon (coll., Michael Hahne, IGMM). D'autre part, à partir de données publiques transcriptomiques (> 2400 échantillons), nous avons montré que *PTK7* est très significativement surexprimé dans les tumeurs primaires du côlon et les métastases. Les patients exprimant des niveaux élevés de PTK7 présentent une moins bonne survie et le statut PTK7^{up} (associé à une signature de remodelage de la matrice extracellulaire) versus PTK7^{no-up} apparaît comme un facteur de mauvais pronostic indépendant. De façon surprenante, PTK7 n'est pas exprimé sur les cellules tumorales circulantes (CTC) des patients. Grâce à un modèle de xénogreffes chez la souris et d'une approche de microfluidique, nous avons découvert un switch réversible PTK7^{ON/OFF} provoqué par des métalloprotéases, favorisé par les contacts cellule-cellule et cellule-MEC (matrice extracellulaire) (coll. Emilie Mamessier, CRCM).

Grâce à une approche de biotinylation de proximité (APEX), nous avons identifié des interacteurs de PTK7 dans des cellules HCT116 (intégrines $\beta 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 6$, $\beta 4$, et αV) dont le répertoire (expression, activation) est altéré par l'élimination de PTK7, induisant une perte d'adhésion à la MEC et une résistance à l'anoïkis qui pourrait expliquer la résistance aux traitements des CTC des patients (*manuscrit en preparation*).

Enfin, nous avons développé un test de criblage NanoBRET, qui permet la détection *in cellulo* de l'interaction directe entre PTK7 et β -caténine identifiée par notre équipe (*EMBO Reports 2011*) et le criblage de composés chimiques capables d'inhiber cette interaction. Par différentes stratégies basées sur le criblage virtuel (collab., X. Morelli, CRCM ; Mark Lemmon, Univ. Yale, USA), le criblage à haut débit de la bibliothèque « Fr-PPIChem » et la réorientation d'inhibiteurs du complexe TCF/ β caténine, nous avons identifié deux familles de petites molécules inhibant l'interface PTK7/ β -caténine et la voie Wnt/ β -caténine dans des cellules de côlon. Ces composés, par ailleurs peu actifs sur des cellules normales, ont un effet anti-prolifératif sur ces cellules tumorales en bloquant leur cycle cellulaire. Ces résultats montrent le potentiel du ciblage de l'interaction PTK7/ β -caténine pour le développement de futurs médicaments (*ACS Chem Biol, 2022*).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE DE LA PÉRIODE 2018-2023:

Publications scientifiques / Communications orales invitées / Ouvrages / Brevets en innovation / Autres réalisations

- *Publications scientifiques*

2023-1 Sun Kim Y.S., Yuan J., Dewar A., Borg J.-P., Threadgill D., Sun X. and Dey S.K. (2023) An unanticipated discourse of HB-EGF with Vangl2 signaling in embryo implantation. (2023) ***PNAS***, 120: e2302937120.

2023-2 Castro-Cruz M., Lembo F., Borg J.-P., Travé G., Vincentelli R., and Zimmermann P. (2023) The human PDZome 2.0: characterization of a new resource to test for PDZ interactions by Yeast Two-Hybrid. ***Membranes***, 13: 737.

2023-3 Louche A., Blanco A., Lacerda T.L.S., Cancade-Veyre L., Lionnet C., Bergé C., Rolando M., Lembo F., Borg J.-P., Buchrieser C., Nagahama M., Gérard F., Gorvel J.-P., Gueguen-Chaignon V., Terradot L., Salcedo S.P. (2023) Brucella effectors NyxA and NyxB target SENP3 to modulate the subcellular localisation of nucleolar proteins. ***Nat. Com.***, 14: 102.

2023-4 El-Bazzal L., Ghata A., Estève C., Quintana P., Roedel-Trévisiol N., Lembo F., Lenfant N., Mégarbané A., Borg J.-P., Lévy N., Bartoli M., Poitelon Y., Roubertoux P.L., Delague V., and Bernard-Marissal N. (2023) Imbalance of NRG1-ERBB2/3 signaling underlies altered myelination in Charcot-Marie-Tooth disease 4H. ***Brain***, 146: 1844-858.

2023-5 Leblanc R., Ghossoub R., Goubard A., Castellano R., Fares J., Camoin L., Audebert S., Balzano M., Bou-Tayeh B., Fauriat C., Vey N., Garcia S., Borg J.-P., Collette Y., Aurrand-Lions M., David G. and Zimmermann P. (2023) Downregulation of stromal syntenin sustains AML development. (2023) ***EMBO Mol. Med.***, 15: e17570.

2023-6 Monserrat-Gomez M., Gergo Gogl, Kendall Carrasco, Stephane Betzi, Durbesson F., Cousido-Siah A., Kostmann C., Essig D.J., Strømgaard K., Østergaard

S., Morelli X., Trave G., Vincentelli R., Bailly E.* and Borg J.-P.* (2023) PDZome-wide and structural characterization of the PDZ-binding motif of VANGL2. **Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom.**, 1872:140989 *co-corresponding authors.

2022-1 Ganier L., Betzi S., Derviaux C., Roche P., Muller C., Hoffer L., Morelli X.* and Borg J.-P.*. Discovery of small molecule inhibitors of the PTK7/ β -catenin interaction targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. (2022) **ASC Chem Biol**, 17: 1061-1072. *co-corresponding authors.

2022-2 Daulat A.M., Silveira-Wagner M., Audebert S., Kowalczywska M., Ariey-Bonnet J., Finetti P., Bertucci F., Camoin L. and J.-P. Borg. The serine-threonine kinase MINK1 directly regulates the function of promigratory proteins. **J. Cell Sci**, 135: jcs259347.

2021-1 Colin F., Schultz P., Goetz J.G. and the NANOTUMOR Consortium Network. The NANOTUMOR consortium - towards the Tumor Cell Atlas. Deciphering the structure and involvement of key protein complexes and their impacts on the cellular dynamics of organelles in the tumorigenesis process, from atomic to sub-cellular resolution. (2021) **Biol. Cell**, 113: 272-280.

2021-2 Luizet J.-B., Raymond J., Lacerda T.L., Barbieux E., Kambarev S., Bonici M., Lembo F., Willemart K., Borg J.-P., Celli J., Gerard F.C.A., Muraille E., Gorvel J.-P., and Salcedo S.P. The *Brucella* effector BspL targets the ER-associated degradation (ERAD) pathway and delays bacterial egress from infected cells. (2021) **PNAS**, 118: e2105324118.

2021-3 Kim Y., Li Y., Yuan J., Borg J.-P., Sun X. and Dey S.K. Cannabinoid and planar cell polarity signaling converges to direct placentation. (2021) **PNAS**, 118: e2108201118.

2021-4 Castellanet O., Ahmad F., Vinik Y., Mills G.B., Habermann B., Borg J.-P., Lev S., Lamballe F., and Maina F. BCL-XL blockage in TNBC models confers vulnerability to inhibition of specific cell cycle regulators. (2021) **Theranostics**, 11: 9180-9197.

2020-1 Takedachi A., Despras E., Hasanova Z., Scaglione S., Guérois R., Audebert S., Camoin L., Schertzer M., Guille A., Churikov D., Guervilly J.H., Revy P., Callebaut I., Naim V., Chaffanet M., Borg J.-P., Bertucci F., Birnbaum D., Londoño-Vallejo A., Kannouche P., and P-H Gaillard. SLX4 interacts with RTEL1 to prevent transcription-mediated replication perturbations. (2020) **Nat Struct Mol Biol.**, 27: 438-449.

2020-2 Ghossoub R., Chery M., Audebert S., Lembo F., Egea-Jimenez A.L., Leblanc R., LeDez F., Camoin L., Borg J.-P., Rubinstein E., David G. and Zimmermann P. Tetraspanin-6 negatively regulates exosome production. (2020) **PNAS**, 117: 5913-5922.

2020-3 Santoni M.-J. *, Kashyap R., Camoin L., and Borg J.-P. * The Scribble family in cancer: twentieth anniversary. (2020) Invited review in **Oncogene**, doi: 10.1038/s41388-020-01478-7. *co-corresponding authors.

2020-4 Lamballe F., Ahmad F., Vinik Y., Castellanet O., Daian F., Müller A.-K., Koehler U., Bailly A.-L., Josselin E., Castellano R., Charafe-Jauffret E., Mills G., Géli V., Borg J.-P., Lev S., and Maina F. Modeling heterogeneity of triple negative breast

cancer uncovers a novel combinatorial treatment overcoming primary drug resistance. (2020) **Advanced Science**, 8: 2003049.

2019-1 Daulat A.M.*, Finetti P., Revinski D., Wagner M., Camoin L., Audebert S., Birnbaum D., Kodjabachian L., Borg J.-P.*, and Bertucci F. ECT2 associated with PRICKLE1 are poor-prognosis markers in triple-negative breast cancer. (2019) **British J Cancer**, 120: 931-940. *co-corresponding authors.

2019-2 Daulat A.M.#, Silveira Wagner M.#, Walton A., Baudelet E., Audebert S., Camoin C., and Borg J.-P. The tumor suppressor SCRIB is a negative modulator of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. (2019) **Proteomics**, 19: e1800487. #co-first authors.

2018-1 Yuan J., Deng W., Cha J., Sun X., Borg J.-P., and Dey S.K. Tridimensional visualization reveals direct communication between the embryo and glands critical for implantation. (2018) **Nat. Commun.**, 9: 603.

2018-2 Mokart D., Saillard C., Zemmour C., Bisbal M., Sannini A., Chow-Chine L., Brun J.-P., Faucher M., Boher J.-M., Toiron Y., Chabannon C., Borg J.-P., Gonçalves A., Camoin L. Early prognostic factors in septic shock cancer patients: a prospective study with a proteomic approach. (2018) **Acta Anaesthesiol Scand.**, 62: 493-503.

2018-3 Hayes M.H., McCarthy K., Jin A., Oliveira M.L., Iyer S., Sindiri S., Gryder B., Molata Z., Petur Nielsen G., Borg J.-P., van de Rijn M., Malkin D., Khan J., Ignatius M.S., and Langenau D.M. Vangl2 regulates stem cell self-renewal programs and growth in rhabdomyosarcoma. (2018) **Cell Stem Cell**, 22: 414-427.e6.

2018-4 Polivka L., Hadj-Rabia S., Bal E., Leclerc-Mercier S., Madrange M., Hamel Y., Bonnet D., Mallet S., Lepidi H., Ovaert C., Barbet P., Dupont C., Neven B., Munnich A., Godel L.M., Weil R., Laplantine E., Marchetto S., Borg J.-P., Weis W.I., Casanova J.-L., Puel A., Green K.J., Bodemer C., and Smahi A. Epithelial barrier dysfunction in desmoglein-1 deficiency. (2018) **J. Allergy Clin. Immunol.**, 142: 702-706.e7.

2018-5 Peltier J., Roperch J.-P., Audebert S., Borg J.-P., and Camoin L. Activation peptide of the coagulation factor XIII (AP-F13A1) as a new biomarker for the screening of colorectal cancer. (2018) **Clinical Proteomics**, 15:15. doi: 10.1186/s12014-018-9191-3. eCollection 2018.

2018-6 Daulat A.M., Puvirajesinghe T.M., Camoin L., and Borg J.-P. Mapping cellular polarity networks using mass spectrometry-based strategies. (2018) Invited review in **J. Mol. Biol.**, 430: 3545-3564.

2018-7 Stevens P.D., Wen Y.-A., Xiong X., Zaytseva Y.Y., Li A.T., Wang C., Stevens A., Farmer T.N., Gan T., Weiss H.L., Inagaki M., Marchetto S., Borg J.-P. and Gao T. Erbin suppresses KSR1-mediated RAS/RAF signaling and tumorigenesis in colorectal cancer. (2018) **Cancer Res.**, 78: 4839-4852.

2018-8 Gagnoux-Palacios L., Awina H., Planas-Botey C., Rossin A., Mettouchi A., Audebert S., Borg J.-P., and Hueber A.-O. A survival mechanism controlled by cadherins and Dlg1 polarity complex inhibits Fas cell death receptor signaling. (2018) **J. Cell Biol.**, 217: 3839-3852.

2018-9 Guérin-Paillet M., Gonçalves A., Toiron Y., Baudalet E., Pophillat M., Granjeaud S., Fourquet P., Jacot W., Tarpin C., Sabatier R., Adelaide J., Birnbaum D., Ginestier C., Charafe-Jauffret E., Audebert S., Agavnian E., Finetti P., Viens P., Bertucci F., Borg J.-P., and Camoin L. Development of parallel reaction monitoring (PRM)-based quantitative proteomics applied to HER2-positive breast cancer. (2018) *Oncotarget*, 9: 33762-33777.

2018-10 Lopez Almeida L., Sebbagh M., Bertucci F., Finetti P., Wicinski J., Marchetto S., Castellano R., Josselin E., Charafe-Jauffret E., Ginestier C., Borg J.-P., and Santoni M.-J. The SCRIB paralog Lano/LRRC1 decreases breast cancer stem cell pool through WNT/ β -catenin pathway repression. (2018) *Stem Cell Reports*, 11:1040-1050.

Papiers soumis

- Essig D.J., Balboa J.R., Ma S., Audebert S., Sereikaite V., Calyseva J., Clemmensen L.S., Pedersen S.W., Camoin L., Gibson T., Borg J.-P., Østergaard S. and Strømgaard K. Design of inverted PhosphoSPOT peptide arrays to explore phospho-regulation of postsynaptic PDZ domains, *submitted*.

- Maseko S.B., Van Molle I., Blibek K., Gorguila C., Olivet J., Blavier J., Skupiewski S., Saha D., Ntombela T., Lambert B., Lembo F., Beauvois A., Hamaidia M., Borg J.-P., Zimmermann P., Delvigne F., Willems L., Van Weyenbergh J., Dequiedt F., Arthanari H., Volkov A.N. and Twizere J.-C. Interactome and structural basis for targeting the human T-cell leukemia virus Tax oncoprotein, *submitted*.

- Aulas A., Lopresti A.M, Ganier L., Acquaviva C., Cabaud O., Finetti P., DaCosta Q., de Rauglaudre B., Semenchenko C., Audebert S., Garnier S., Mescam L., Birnbaum D., Denicolai E., Picard M., Lumet G., Boudin L., Marchetto S., De Chaisemartin C., Lelong B., Gonçalves A., Raoul J.-L., Birnbaum D., Bertucci F., Borg J.-P. #,* and Mamessier E. #. YAP1-controlled phenotypic plasticity in circulating tumor cells during metastasis, *submitted*. #co-last authors, *corresponding author.

- Cannet F. *, Sequera *, Michea-Veloso P., Methia M., Richelme S., Cherni A., Borg J.-P., Morel C., Boursier Y., and Maina F. Tracing specificity of immune remodelling associated with distinct anticancer treatments in mice, *submitted*. *co-first authors.

- Articles dans revues nationales à comité de lecture

Ganier L., Morelli X. and **Borg J.-P.** Role in oncology and targeting of the tyrosine kinase receptor PTK7. (2020) *Med Sciences*, doi: 10.1051/medsci/2020197.

- Ouvrages individuels et direction d'ouvrages collectifs

J.-P. Borg Editeur du livre 'PDZ mediated interactions' incluant 16 chapitres (dont 2 de mon équipe). <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-0716-1166-1>

- Chapitres d'ouvrages

Castro-Cruz M., Montserrat-Gomez M., **Borg J.-P.**, Zimmermann P. and Bailly E. Identification of PDZ interactions by yeast two-hybrid. (2021) Invited review in *Methods Mol Biol.*, 2256:1-15.

Daulat A.M., Audebert S., Silveira Wagner M., Camoin L., and **Borg J.-P.** Identification of PDZ interactions by affinity purification and mass spectrometry analysis. (2021) Invited review in *Methods Mol Biol.*, 2256:17-40.

• Communications orales invitées.

- Talk 'Cell polarity and cancer' at IGMM, Montpellier – 2016
- Talk 'PDZ networks and Cancer' at Centro Nacional de Biotecnología, Madrid – 2016
- Talk 'Role of PTK7 in cancer' Sino-French Symposium of Nanomedicine, 2016 Nanjing, China (JP Borg)
- Talk 'Wnt/PCP pathway in cancer' IBV, 2016 Nice, France (JP Borg)
- Talk 'Wnt/PCP pathway in cancer' U1034 Inserm, 2017 Bordeaux, France (JP Borg)
- Talk 'Role of Vangl2 in cancer' ITN H2020, 2017 Copenhagen, Denmark (JP Borg)
- Talk 'Vangl2 and Scribble in cancer' ITN H2020, 2017 Heidelberg, Germany (JP Borg)
- Mini-Seminar "Cell Polarity" Institut Universitaire de France – 2018 (JP Borg)
- Talk 'Role of Vangl2 in cancer' Fondation Bettencourt 'Cell polarity and morphogenesis', Tourtour, France – 2018 (JP Borg)
- Talk 'Cell polarity and cancer' – Karolinska Institutet, Sweden – 2019 (JP Borg)
- Talk "Non-canonical Wnt pathway in cancer" – Institut Curie, Paris, France – 2019 (JP Borg)
- Talk 'Vangl2 in cancer' at PDZnet Annual Meeting – Novo Nordisk, Måløv, Denmark - 2019 (JP Borg)
- Talk 'non-canonical Wnt pathway in cancer' Programme Fédérateur Aviesan NANOTUMOR – Paris, France – 2019 (JP Borg)
- 'Current Trends in Cancer Modeling and Research: Discovery of targets and drugs in aggressive cancers'- Ecole Polytechnique - 2022
- Annual meetings of Institut Cancer and Immunology (2019-2022)

OPÉRATIONS DE MÉDIATION SCIENTIFIQUE SIGNIFICATIVES (médias, sciences participatives avec les citoyens, etc.)

- Institut Universitaire de France (Paris, 2018)
- Présentations régulières devant les associations de patients: Ligue Contre le Cancer CD13 et CD83, Associations soutenant Institut Paoli-Calmettes, Association 'Lueur d'Espérance contre le Cancer'.
- Participation avec mon équipe à des manifestations de promotion de la Science : 'Apprentis Chercheurs' (Faculté de Pharmacie, 1/an), 'Fête de la Science 2019' en collaboration avec Inserm.
- Les membres de mon équipe et moi-même diffusons régulièrement (4 fois/ans en moyenne) nos travaux lors de rencontres réunissant des universitaires et des industriels, organisées par le Pôle de Compétitivité (EuroBiomed), le Canceropôle PACA, l'Institut Paoli-Calmettes (tables rondes Biologie-Clinique), les Trophées de l'Economie de la Provence, l'Immunopole de Marseille, l'Institut Cancer et Immunologie.

ENCADREMENT DOCTORAL (Direction de thèses) :

- Monica Silveira-Wagner (Science)

Titre du projet de thèse: Identification and functional characterization of a novel Scribble phosphorylation site

Début : 01/09/2016 / Fin : 03/07/2019

Encadrement 100% J.-P. Borg

Publications :

- Daulat A.M., Audebert S., Silveira Wagner M., Camoin L., and **Borg J.-P.** Identification of PDZ interactions by affinity purification and mass spectrometry analysis. (2021) Invited review in **Methods Mol Biol.**, 2256:17-40.
 - Daulat A.M.*, Finetti P., Revinski D., Silveira Wagner M., Camoin L., Audebert S., Birnbaum D., Kodjabachian L., **Borg J.-P.***, and Bertucci F. ECT2 associated with PRICKLE1 are poor-prognosis markers in triple-negative breast cancer. (2019) **British J Cancer**, 120: 931-940. *co-corresponding authors.
 - Daulat A.M.#, Silveira Wagner M.#, Walton A., Baudelet E., Audebert S., Camoin C., and **Borg J.-P.** The tumor suppressor SCRIB is a negative modulator of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. (2019) **Proteomics**, 19: e1800487. #co-first authors.
- Devenir* : post-doctorante au Brazilian National Cancer Institute (Brésil).

- Alexandra Walton (Pharmacie)

Titre du projet de thèse: Étude moléculaire et ciblage de la protéine de la polarité planaire VANGL2 dans les cancers du sein

Début : 01/09/2016 / Fin : 10/12/2020

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Eric Bailly

Publications :

- Walton A., Revinski D., Sergé A., Audebert S., Camoin L., Puvirajesinghe T.M., Isnardon D., Marchetto S., Kodjabachian L., Bailly E.* and **Borg J.-P.***. A novel Golgi-associated Vangl2 translational variant required for PCP regulation in vertebrates. **PLoS ONE**, *in revision*. *co-corresponding authors.
- Daulat A.M.#, Silveira Wagner M.#, Walton A., Baudelet E., Audebert S., Camoin C., and **Borg J.-P.** The tumor suppressor SCRIB is a negative modulator of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. (2019) **Proteomics**, 19: e1800487. #co-first authors.
- Bailly E., Walton A., and **Borg J.-P.** The Planar Cell Polarity Vangl2 protein: from genetics to cellular and molecular functions. (2017) **Sem. Cell. Dev. Biol.** pii: S1084-9521(17)30412-3.

Devenir : Maître de Conférences Aix-Marseille Univ. (CRCM, Faculté de Pharmacie).

- Marta Montserrat-Gomez (Science)

Titre du projet de thèse: Caractérisation moléculaire et fonctionnelle du motif de liaison PDZ (PBM) de la protéine de polarité cellulaire planaire (PCP) VANGL2

Début : 01/09/2018 / Fin : 16/07/2020

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Eric Bailly

Publications :

- Montserrat-Gomez M., Camoin L., Audebert S., Bailly E.* and **Borg J.-P.*** In-depth analysis of the Vangl2 interaction with Dlg1, Scribble and SNX27 PDZ proteins, *in preparation*. *co-corresponding authors.
- Castro-Cruz M., Montserrat-Gomez M., **Borg J.-P.**, Zimmermann P. and Bailly E. Identification of PDZ interactions by yeast two-hybrid. (2021) Invited review in **Methods Mol Biol.**, 2256:1-15.

Devenir : CDI en R&D dans une biotech (Barcelone, Espagne).

- Laetitia Ganier (Pharmacie)

Titre du projet de thèse: Etude moléculaire et fonctionnelle du récepteur à activité tyrosine kinase PTK7 et ciblage dans les cancers colorectaux

Début : 01/09/2017 / Fin : 22/11/2021

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Xavier Morelli

Publications :

- Ganier L., Betzi S., Derviaux C., Roche P., Muller C., Hoffer L., Morelli X.* and **Borg J.-P.***. Discovery of small molecule inhibitors of the PTK7/ β -catenin interaction targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *ASC Chem Biol*, 2022. *co-corresponding authors.
- Ganier L., Morelli X. and **Borg J.-P.** Role in oncology and targeting of the tyrosine kinase receptor PTK7. (2020) *Med Sciences*, doi: 10.1051/medsci/2020197.
Devenir : post-doctorante au Vancouver Prostate Centre (Canada).

- **Alix Jaeger (Science)**

Titre du projet de thèse: Rôle de PTK7 dans la réponse immunitaire

Début : 01/09/2020 / Fin : prévue en 2024

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Paula Michea

Publications :

N/A

- **Yanis Saidani (Science)**

Titre du projet de thèse: Étude moléculaire et ciblage du récepteur de la polarité planaire CELSR2 dans les cancers du sein

Début : 01/09/2021 / Fin : prévue en 2024

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Alexandra Walton

Publications :

N/A

- **Julia Koren (Pharmacie, Ecole Inserm- Liliane Bettencourt)**

Titre du projet de thèse: Signalisation du récepteur de la polarité planaire CELSR2 dans les cancers du sein

Début : 01/01/2023 / Fin : prévue en 2026

Encadrement 50% J.-P. Borg / 50% Alexandra Walton

Publications :

N/A

- **Louis Guiraud: (Science)**

Titre du projet de thèse: Rôle des métalloprotéases dans la biologie du récepteur à tyrosine kinase PTK7

Début : 01/10/2022 / Fin : prévue en 2025

Encadrement 100% J.-P. Borg

Publications :

N/A

AUTRES AVANCÉES SIGNIFICATIVES AU COURS DE LA PÉRIODE :

- Organisation du PDZnet European congress financé par ITN H2020 – Marseille, 2019
- Organisation du Mini-Seminar "Cell Polarity" Institut Universitaire de France – Institut Curie, 2018

- Organisation de l'Annual meeting of Institute Cancer and Immunology, Marseille – 2019/2020

- Organisation de la Summer School Institut Cancer and Immunology, Marseille – 2021

J'ai organisé régulièrement (environ 20/an) des journées d'étude (prospective scientifique et médicale, lancement de projets, organisation de comités scientifiques internationaux, visites de site) dans le cadre de mes activités de direction du CRCM, de vice-Doyen Recherche de la Faculté de Pharmacie, de direction scientifique de l'Institut Paoli-Calmettes et de l'Institut Cancer et Immunologie.

PRIX ET DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES OBTENUS AU COURS DE LA PÉRIODE (indiquer les dates) :

N/A

AUTRES OBSERVATIONS :

- En parallèle de ma responsabilité de chef d'équipe, je suis, depuis 2012, le Directeur du Centre du Cancer de Marseille (CRCM, <https://www.crcm-marseille.fr/>) hébergeant mon équipe, unité de recherche affiliée à l'Université, à l'INSERM, au CNRS et à l'Institut Paoli-Calmettes. **J'ai porté la recreation de mon unité en 2018 (18 équipes, 320 Personnes) et suis le porteur de la demande de recreation (2024-2028, vague C): 21 équipes, 450 personnes dont 140 permanents. Le CRCM et la totalité des équipes ont été (re)créées au 1^{er} Janvier 2024.**

- Depuis 2019, je suis **Coordinateur de l'Institut Universitaire Cancer et Immunologie** : <https://www.univ-amu.fr/fr/public/institut-cancer-et-immunologie-ici>
L'institut Cancer et Immunologie labellisé par Aix-Marseille Université et financé par son IDEX (A*MIDEX) rassemble les équipes de recherche, les hôpitaux et les industriels de Marseille travaillant dans le domaine de la recherche en cancérologie et immunologie (>1000 personnels). L'institut a pour objectif de renforcer les passerelles entre les équipes de recherche et pédagogiques des facultés des sciences, des sciences médicales et paramédicales et de pharmacie pour mettre en place un programme international intégré de formation, de recherche, et de valorisation des résultats des travaux de recherche.

- Participation à des évaluations :

Président du comité d'évaluation HCERES du CIC Institut Curie, France (2017), du Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (2019), de l'Unité CANTHER, Lille (2019) et de l'évaluation CHU/Universités/AVIESAN du FHU CAMIn, Rennes (2020).

- **Membre de comités d'évaluation HCERES** de l'UMR 144 CNRS Institut Curie (2018), du CRBM, Montpellier (2020), de l'Unité BIOSANTE, Grenoble (2020) et de jurys de sélection de recrutement : PU, Université de Grenoble, 2019; MCU Université d'Aix-Marseille, 2020.

- Participation jurys de thèse et de HDR (hors établissement) :

Yuchen Guo à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier - Examineur (2018)

Jérôme Ezan à l'Institut Magendie, Bordeaux - Examineur (2018)

Stéphanie Mauriac à l'Institut Magendie, Bordeaux - Examineur (2019)

Hala Awina à l'Institut de Biologie Valrose, Nice - Examineur (2019)

Romain Larive à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, Montpellier - Examineur (2020)

Diala Kantar à l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier - Examineur (2020)

Anthony Lozano à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier - Président (2021)

Pauline Bougaran à l'Unité U1034-INSERM, Bordeaux - Examineur (2021)

Rudy Mevizou Centre de Recherche en Biologie Cellulaire de Montpellier - Examineur (2021).

- Financements obtenus pendant la période (2017-2023) :

A noter que les jeunes recrues (postdoc, MCU) de mon équipe décroche, avec succès, leurs propres premiers financements.

2016-2019 H2020 ETN PDZnet (PhD fellowship on VANGL2, 250 K€) (coord. K. Stromgaard, Denmark)

2017-2020 PL BIO INCa " Role of the WNT/PCP PTK7 receptor in colon cancer " 567 K€ euros (Coord. J.-P. Borg)

2019-2022 Label Ligue Nationale Contre Le Cancer. 120 K€/an (Coord. J.-P. Borg)

2022-2024 Label Ligue Nationale Contre Le Cancer. 120 K€/an (Coord. J.-P. Borg)

2018-2020 A*MIDEX "Cancer stem cell fate and polarity control by stroma viscoelastic properties" 150 K€ (Coord. A. Le Bivic)

2018-2020 Projet AVIESAN Nanotumor 150 K€ (Coord. J. Goetz)

2020-2022 Projet ANR Deuterostomics 180 K€ (Coord. L. Kodjabachian)

2020-2022 Projet ANR Cov2-HL 150 K€ (Coord. P. Bremond)

2021-2024 ITMO Cancer 'Lésions préneoplasiques du cancer du foie' 250 K€ (Coord. F. Maina)

2022-2023 A*MIDEX Emergence - Approches de protéomique et microprotéomique pour identifier les événements moléculaires impliqués dans les étapes de la dissémination tumorale du cancer colorectal' 30 K€ (**Coord. Charlotte Dessaux, postdoc dans mon équipe**)

2022-2023 Canceropôle Pépinière d'Excellence – 'Voie Wnt/PTK7 dans les Cellules Dendritiques en conditions physiologiques et dans le Cancer' 30 K€ (**Coord. Paula Michea, MCU dans mon équipe**)

2022-2024 A*MIDEX Transfert – 'Ciblage à visée thérapeutique de la protéine kinase MINK1 dans le cancer du sein' 386 K€ (Coord. J.-P. Borg)

2022-2023 A*MIDEX Transfert – 'Ciblage à visée thérapeutique de la protéine kinase PTK7 dans le cancer colorectal' 68 K€ (Coord. A. Gonçalves)

Financements de collaborateurs post-doc et thèses de science (IUF 2018-2023):

- 4 ans de salaire post-doc PLBIO INCa + Fondation ARC pour la Recherche ARC (C. Dessaux)

- 18 mois de salaire post-doc chacun pour D. Revinski et P. Scerbo (PLBIO INCA).

- 6 ans de salaire Fondation de France, SIRIC, A*MIDEX, AVIESAN (post-doc Avais Daulat devenu IR CDI à Institut Paoli-Calmettes)

- Thèses de Sciences soutenues pendant l'IUF 2018-2023 (3-4 ans): L. Ganier (Ligue Nationale Contre le Cancer), M. Silveira-Wagner (Bourse Brésil-France), Alexandra Walton (Interne en Pharmacie), Marta Montserrat-Gomez (ITN Marie Curie).

- Financements des thèses en cours: bourse MESR (A. Jaeger, Y. Saidani, L. Guiraud), bourse Ligue Nationale Contre le Cancer (J. Koren, Ecole de l'Inserm).

- Financements d'ingénieurs d'étude en cours (2 ans chacun): J. Ly (AMIDEX MINK1), M. Methia (ITMO Cancer 'Lésions préneoplasiques du cancer du foie')

- Financements de 4 Masters 2 Recherche (2022-2023): N. Pons (Année Recherche Médecine), N. Corvaisier (Année Recherche Pharmacie), G. Delacourt (5ème Pharmacie industrie).

Recrutement de postes permanents dans mon laboratoire (2018-2023):

- Paula Michea, Maître de Conférences à Aix-Marseille Univ. (Faculté des Sciences, 2018)
- Avas Daulat, Ingénieur de Recherche (Institut Paoli-Calmettes, 2019)
- Alexandra Walton, Maître de Conférences à Aix-Marseille Univ. (Faculté de Pharmacie, 2020)

Acceptez-vous la mise en ligne de ce document sur le site internet de l'IUF : OUI