

JNK inhibition overcomes resistance of tetraploid cancer cells to irradiation-induced apoptosis

L'inhibition de JNK supprime la résistance des cellules cancéreuses tétraploïdes à l'apoptose induite par l'irradiation

28^{ème} Congrès de Cancérologie et de Radiothérapie
Samedi 1er Novembre 2025 – Kantaoui Sousse Tunisie

Mohamed Jemaà

- 1 – Human Genetics Laboratory, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia.
- 2 – Neurophysiology and Cellular Physiopathology Laboratory, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia.
- 3 – Department of Biology, Faculty of Sciences of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia.

Introduction



La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

Le caryotype diploïde c'est avoir deux sets complets de **chromosomes** homologues ($2n$).

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

Le caryotype diploïde c'est avoir deux sets complets de **chromosomes** homologues ($2n$).

La **polyploïdisation** est l'augmentation de **la taille du génome** causée par l'héritage d'un jeu supplémentaire de chromosomes.

L'un des stades polyploïdes les plus courants est la **tétraploïdisation ($4n$)**.

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

Le caryotype diploïde c'est avoir deux sets complets de **chromosomes** homologues ($2n$).

La **polyploïdisation** est l'augmentation de **la taille du génome** causée par l'héritage d'un jeu supplémentaire de chromosomes.

L'un des stades polyploïdes les plus courants est la **tétraploïdisation ($4n$)**.

La polyploïdisation **illicites des cellules** a été associée à des maladies humaines, dont le cancer, en favorisant les dysfonctionnements mitotiques et l'instabilité génomique et chromosomique.

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

La sous-population tétraploïde a été détectée à des **stades précoces de plusieurs types de cancers** (y compris les carcinomes bronchique, œsophagien, gastrique, mammaire, colorectal, ovarien, cervical et prostatique).

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

La sous-population tétraploïde a été détectée à des **stades précoces de plusieurs types de cancers** (y compris les carcinomes bronchique, œsophagien, gastrique, mammaire, colorectal, ovarien, cervical et prostatique).

La tétraploïdie est corrélée à l'inactivation de la protéine tumorale p53 (TP53).

Plusieurs études ont montré que les **tumeurs métastatiques** contiennent des proportions considérables de cellules polyploïdes par rapport aux tumeurs primaires.

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

La sous-population tétraploïde est aussi corrélée à la croissance et à l'agressivité du cancer, ainsi qu'au mauvais pronostic des patients.

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

La sous-population tétraploïde est aussi corrélée à la croissance et à l'agressivité du cancer, ainsi qu'au mauvais pronostic des patients.

Le statut tétraploïde des cellules cancéreuses leur confère une **résistance** au stress génotoxique, induit soit par les **radiations ionisantes**, soit par les agents génotoxiques utilisés en **chimiothérapie**, tels que les composés de platine comme le cisplatine ou l'oxaliplatine et les inhibiteurs de la topoisomérase comme la camptothécine.

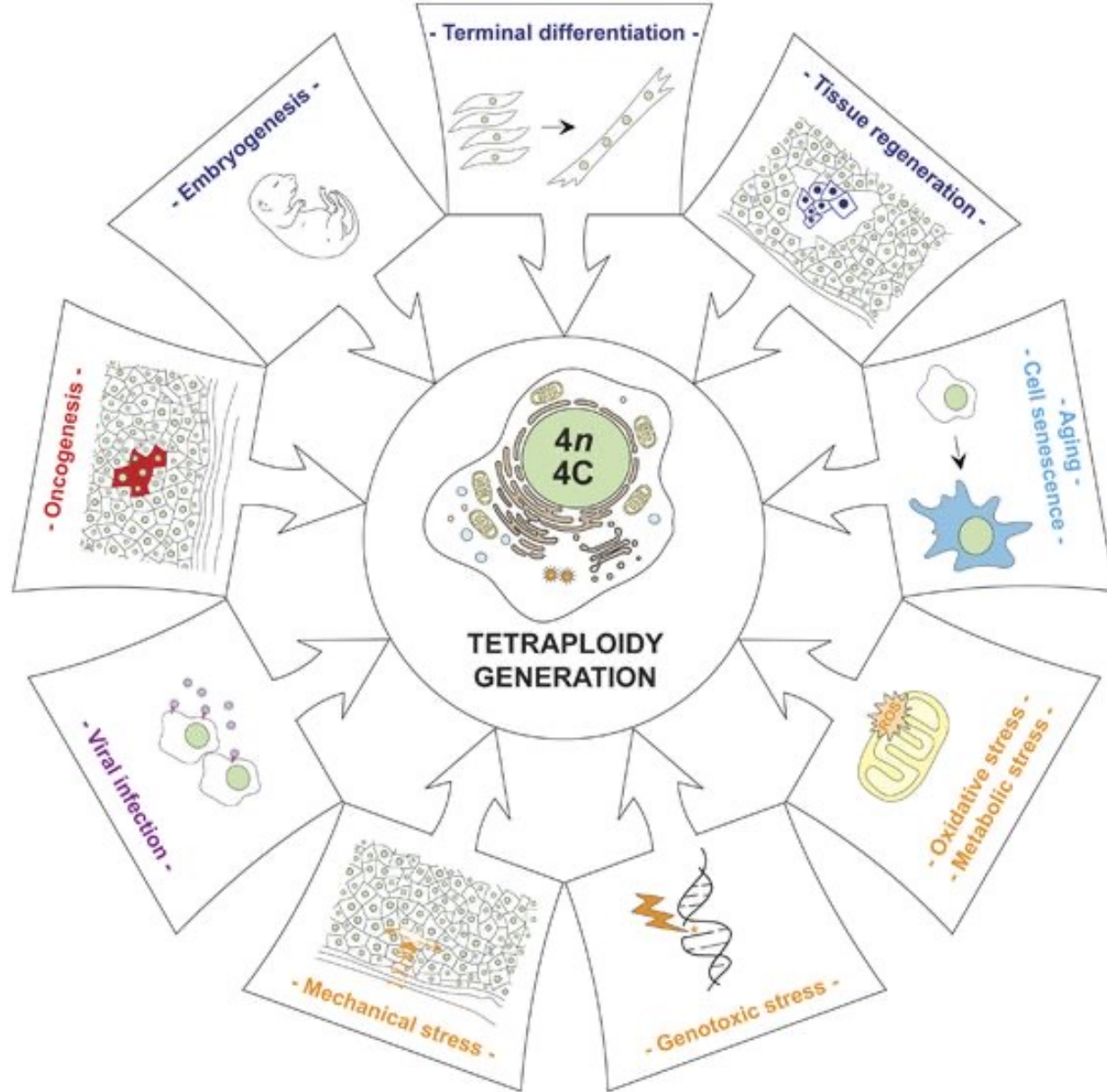
La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

La sous-population tétraploïde est aussi corrélée à la croissance et à l'agressivité du cancer, ainsi qu'au mauvais pronostic des patients.

Le statut tétraploïde des cellules cancéreuses leur confère une **résistance** au stress génotoxique, induit soit par les **radiations ionisantes**, soit par les agents génotoxiques utilisés en **chimiothérapie**, tels que les composés de platine comme le cisplatine ou l'oxaliplatine et les inhibiteurs de la topoisomérase comme la camptothécine.

L'une des conséquences les plus directes est la résistance aux régimes d'induction de l'apoptose, qui peut contribuer à **l'échec thérapeutique**.

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

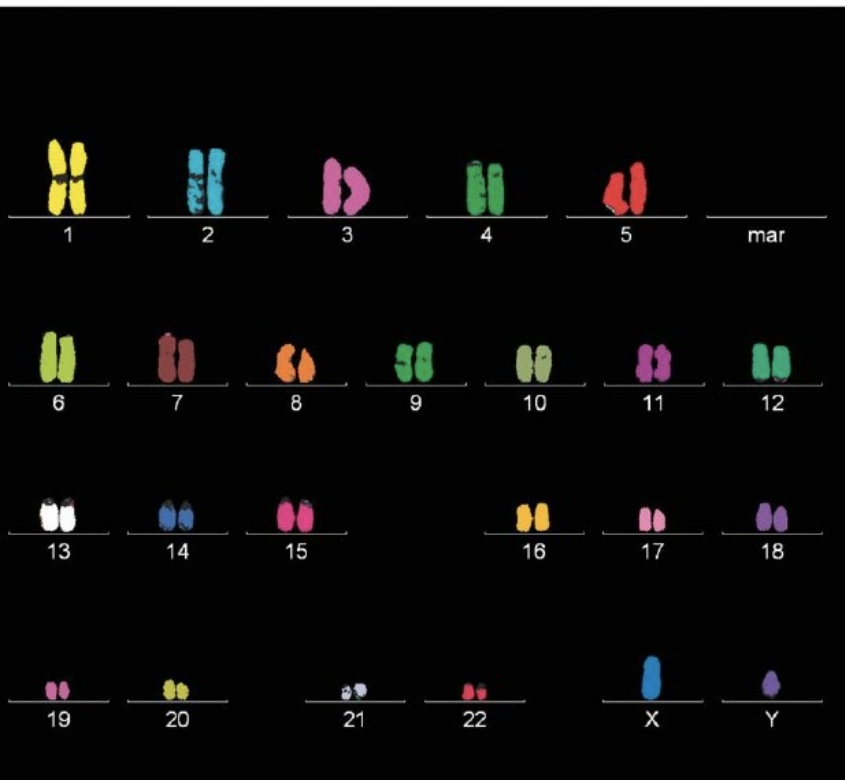


Review

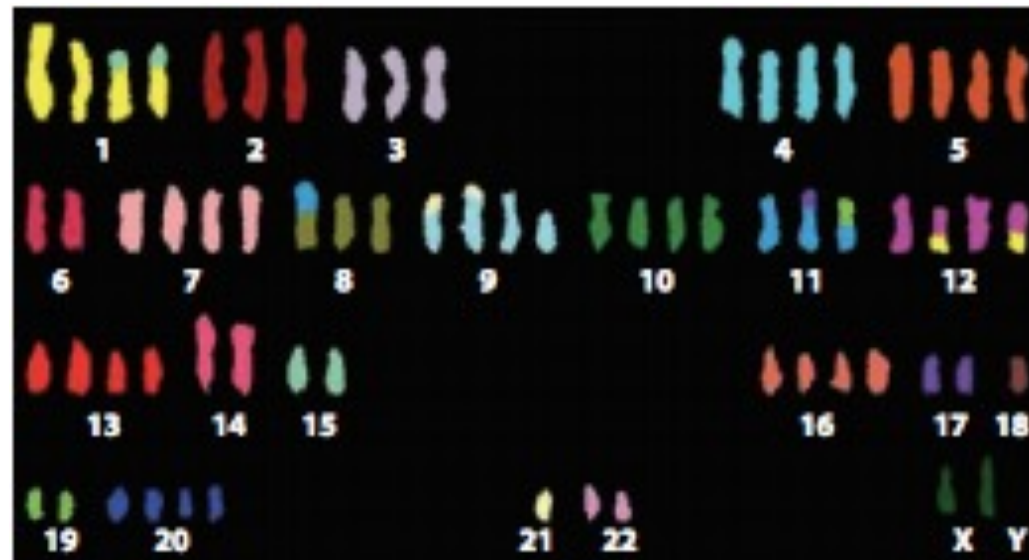
Illicit survival of cancer cells during polyploidization and depolyploidization

La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

Karyotype of a normal, male
human cell



Near to Tetraploid cancer cells Karyotype



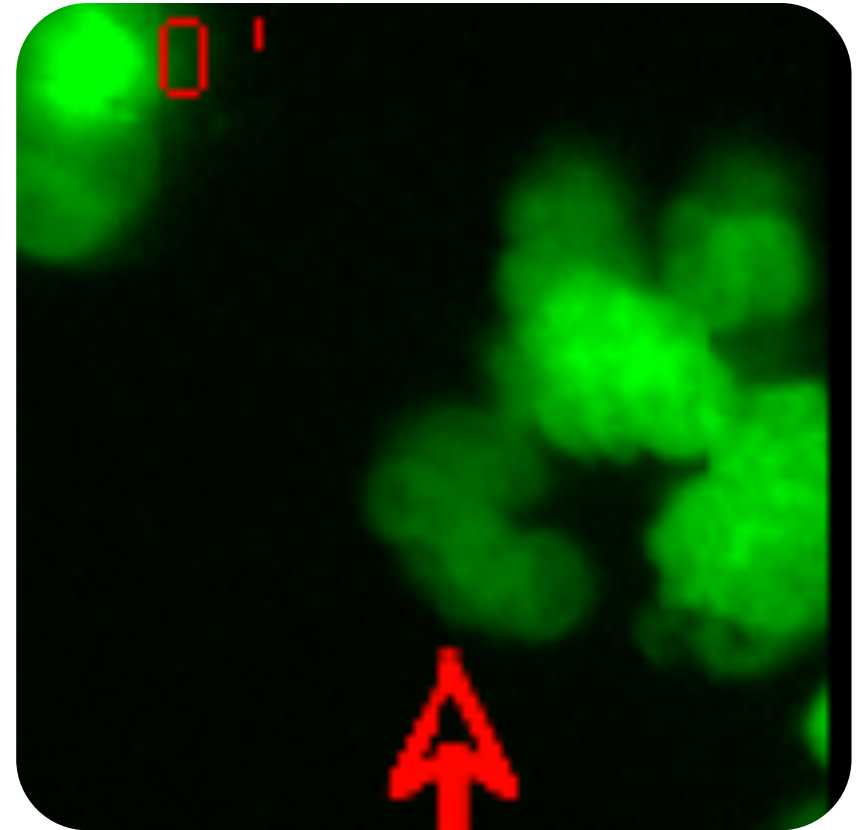
La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

**Ilio Vitale^{1,2,3}, Laura Senovilla^{1,2,3},
Mohamed Jemaà^{1,2,3}, Mickaël Michaud^{1,2,3},
Lorenzo Galluzzi^{1,2,3}, Oliver Kepp^{1,2,3},
Lisa Nanty^{1,2,3}, Alfredo Criollo^{1,2,3},
Santiago Rello-Varona^{1,2,3},
Gwenola Manic^{1,2,3}, Didier Métivier^{1,2,3},
Sonia Vivet^{1,2,3}, Nicolas Tajeddine^{1,2,3},
Nicholas Joza^{1,2,3}, Alexander Valent⁴,
Maria Castedo^{1,2,3,5} and
Guido Kroemer^{1,2,3,5,*}**

¹INSERM, Villejuif, France, ²Institut Gustave Roussy, Villejuif, France,

³Faculté de Médecine, Université Paris-Sud XI, Villejuif, France and

⁴Unité de Recherche Translationnelle, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France



Illicit survival of cancer cells during polyploidization and depolyploidization

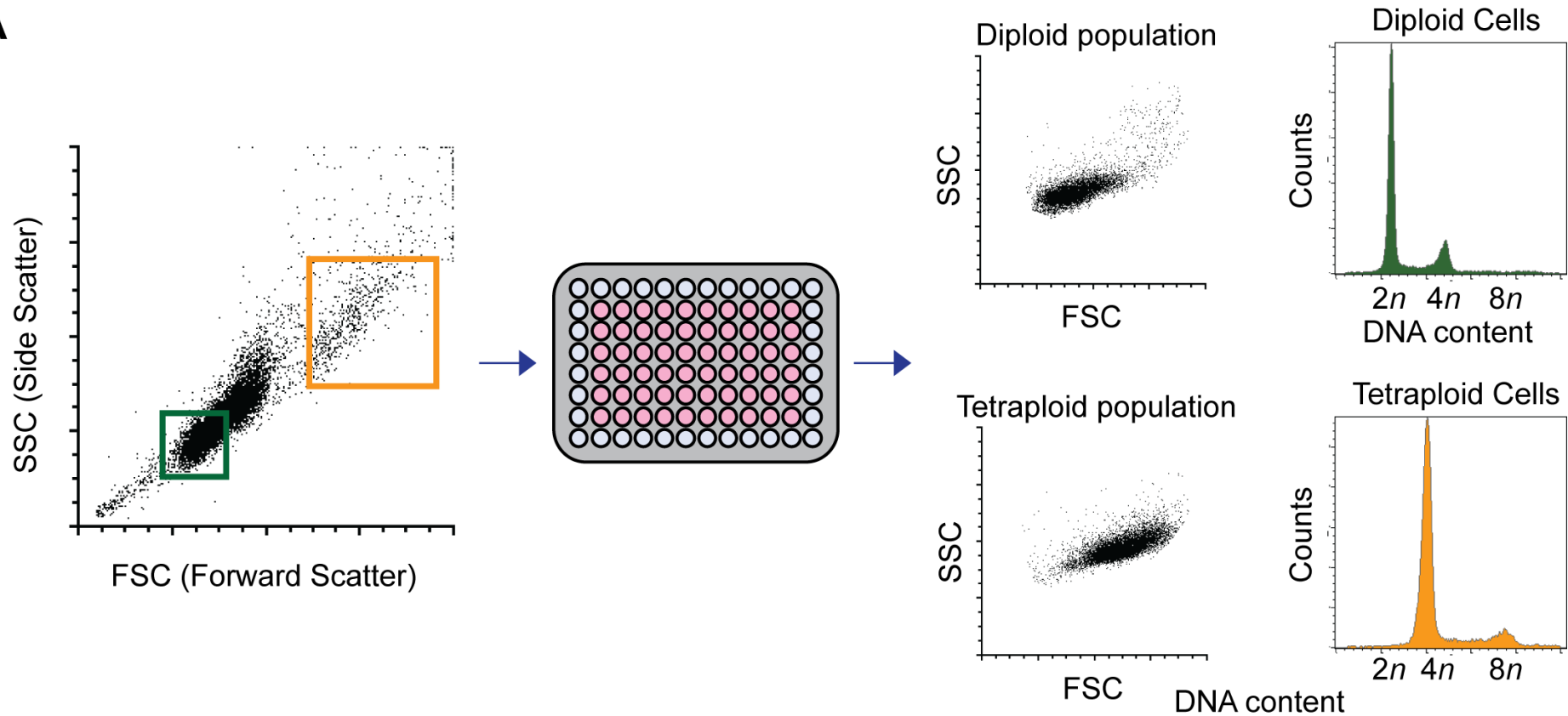
PURPOSE



**Comment cibler efficacement
ces niches tumorales résistantes**

Génération et purification de clones tétraploïdes

A

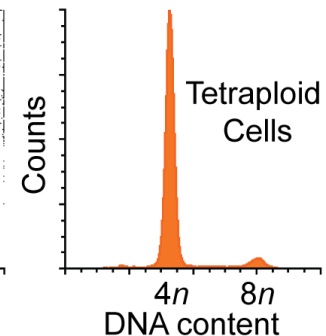
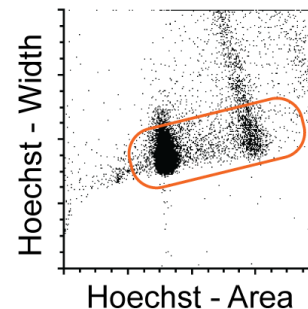
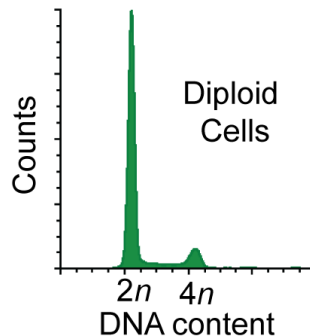
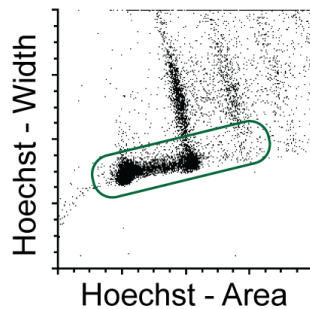
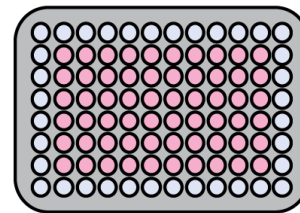
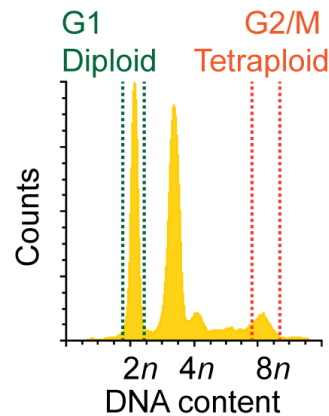
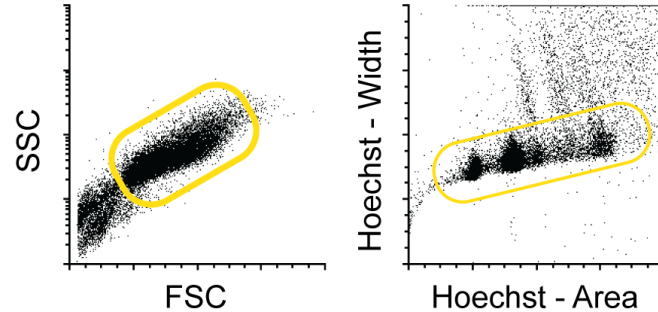
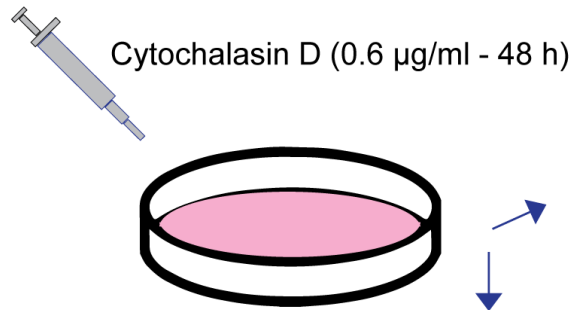


Sur la base de la taille

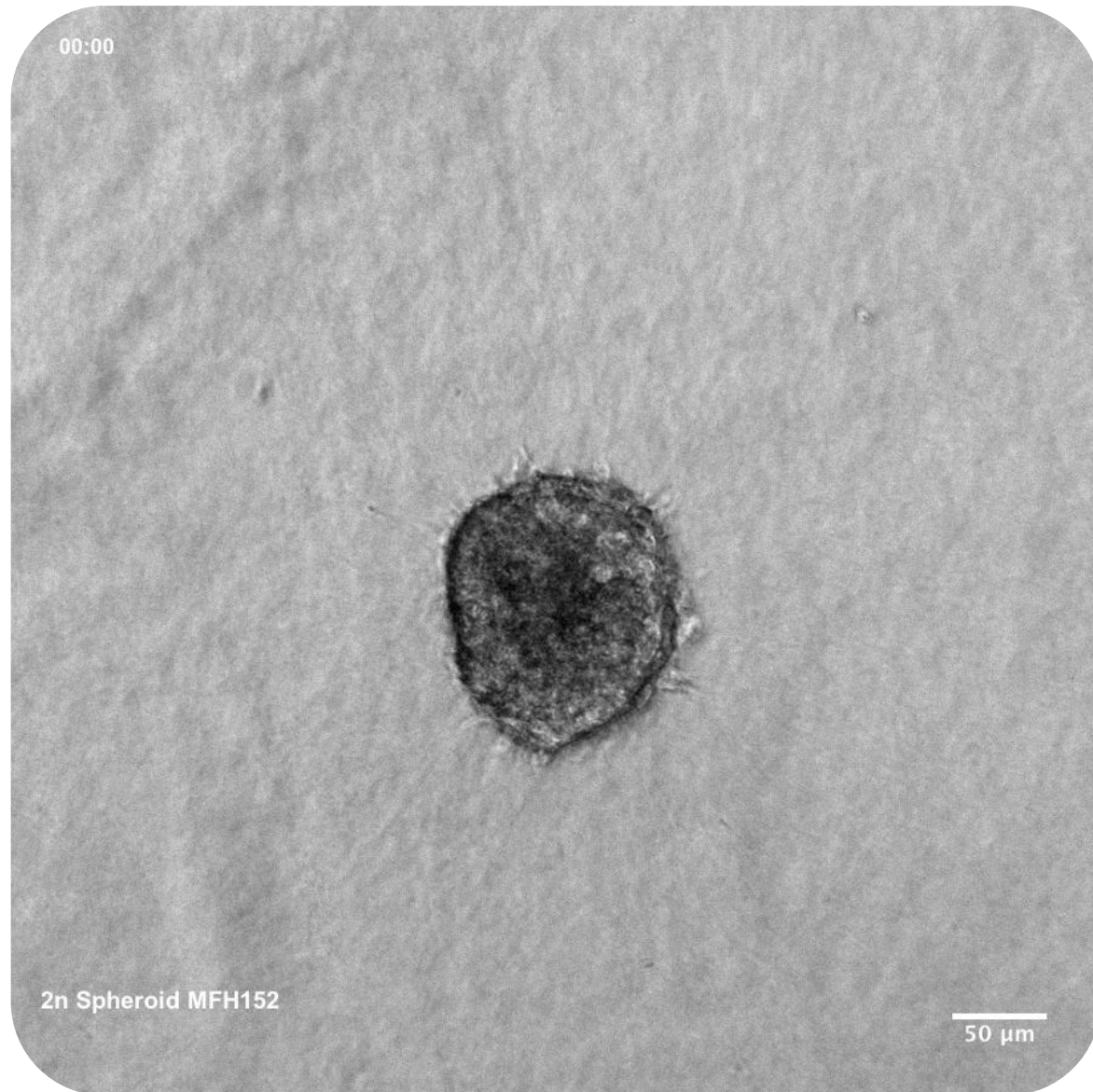
Génération et purification de clones tétraploïdes

Sur la base du cycle cellulaire

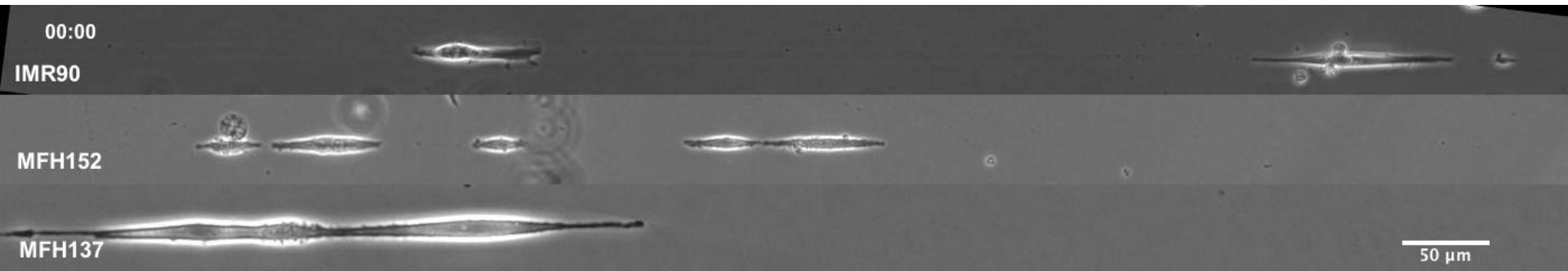
B



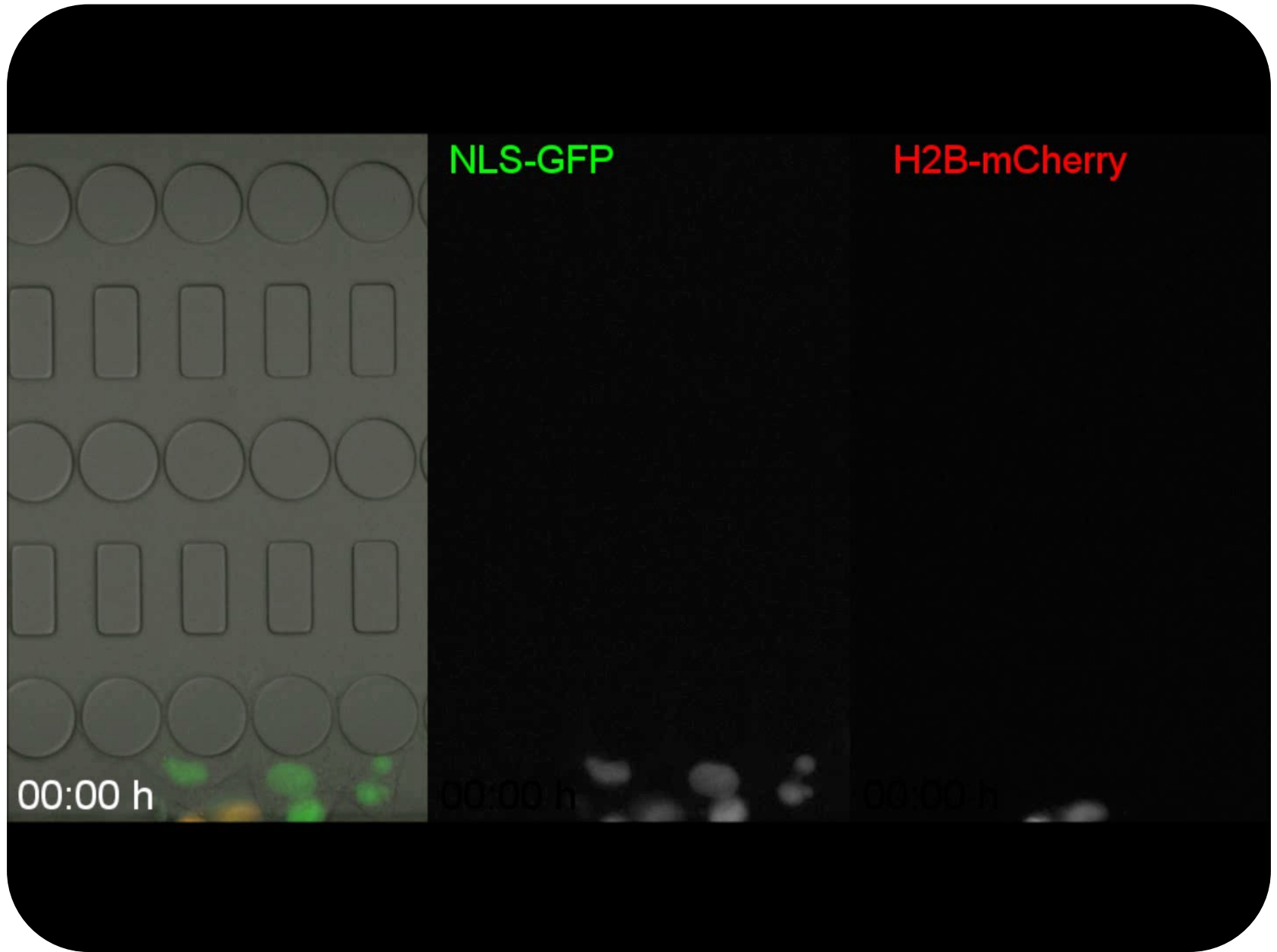
Locomotive métastatique ! En groupe



Locomotive métastatique ! Individuelle

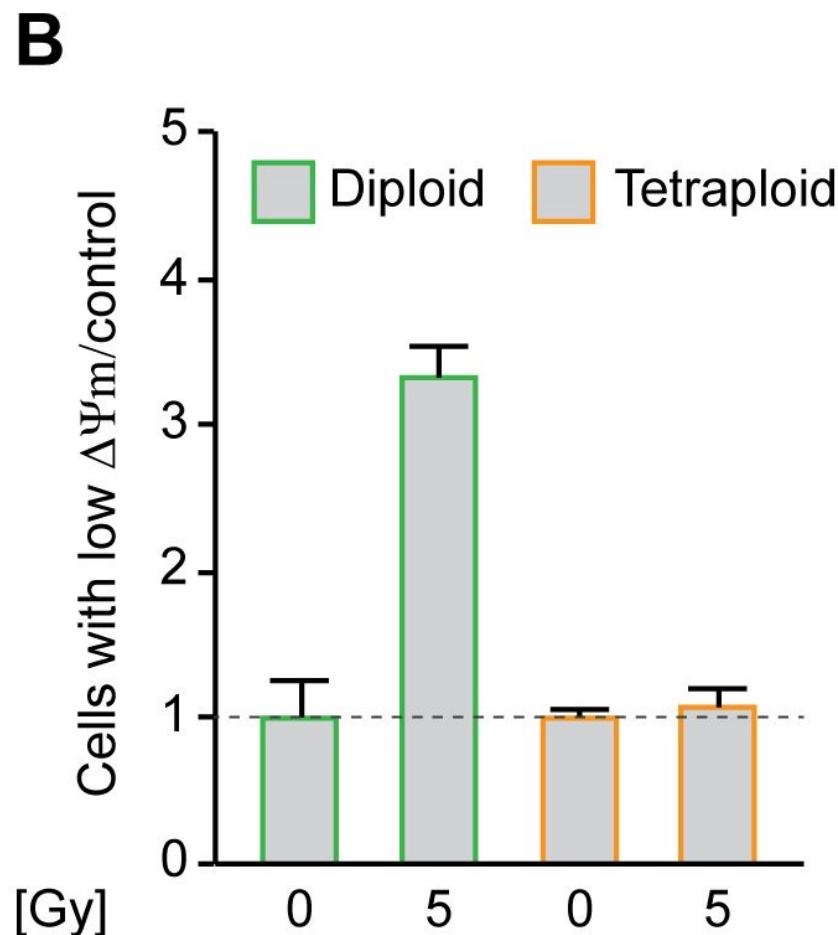
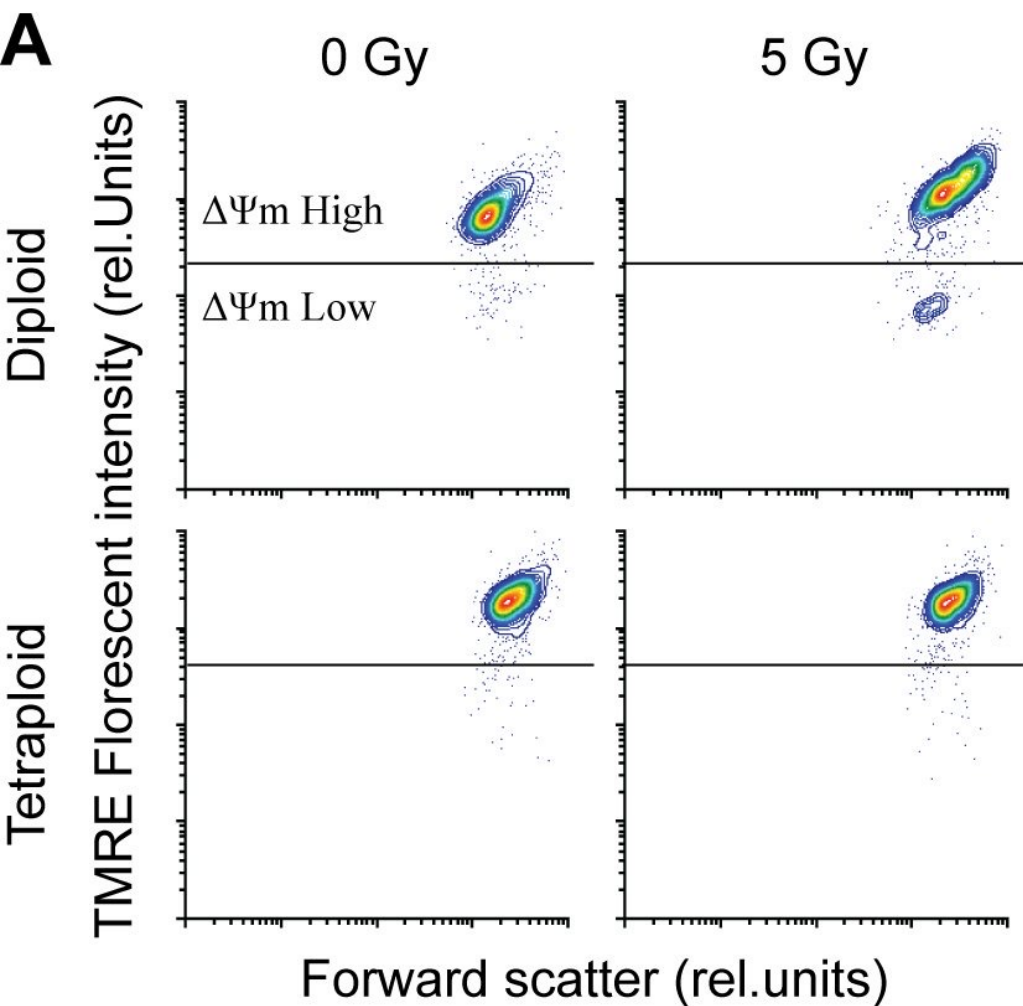


DNA Damage ? Say no more...





Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation

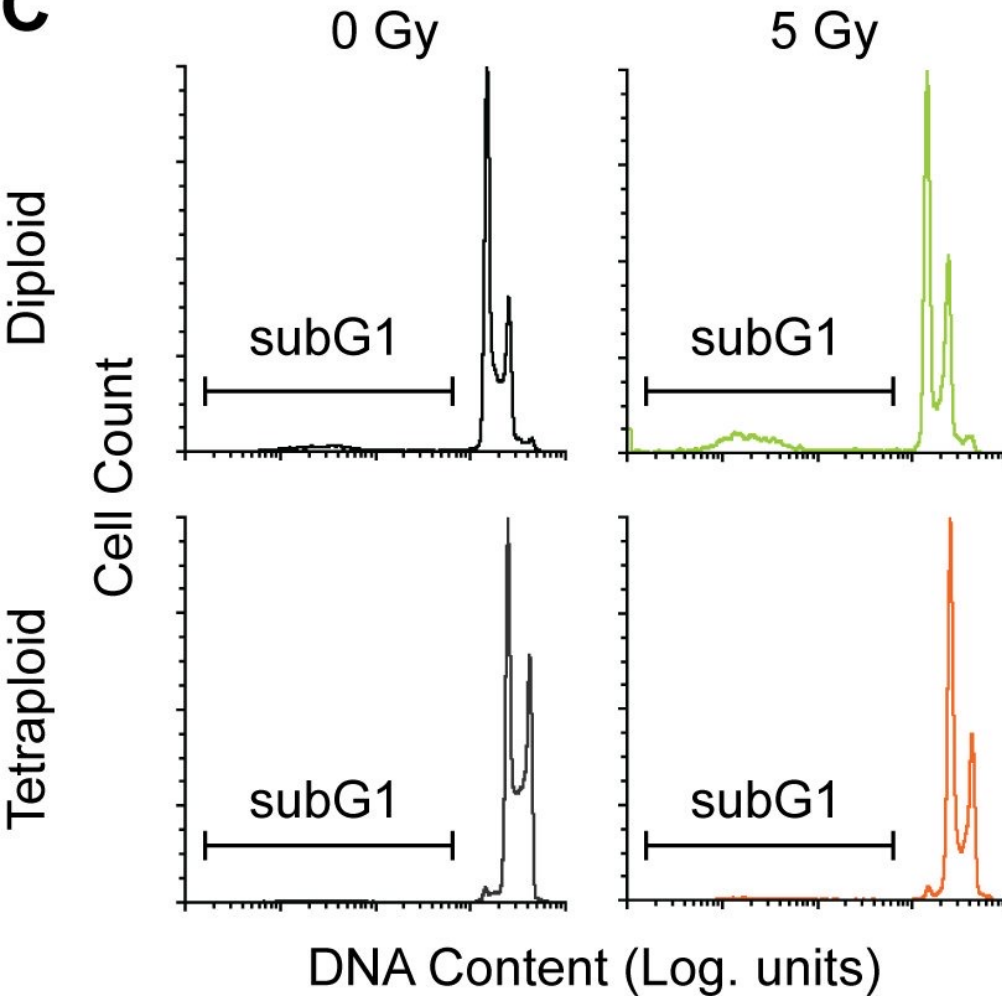


Pas de perte du potentiel mitochondrial

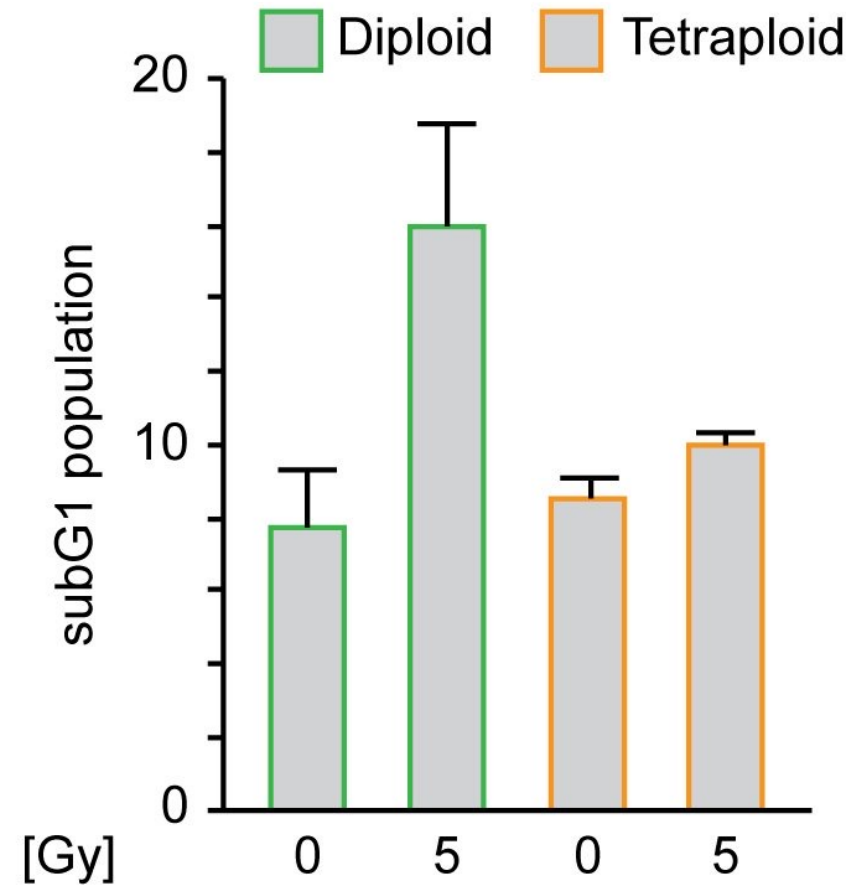


Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation

C



D

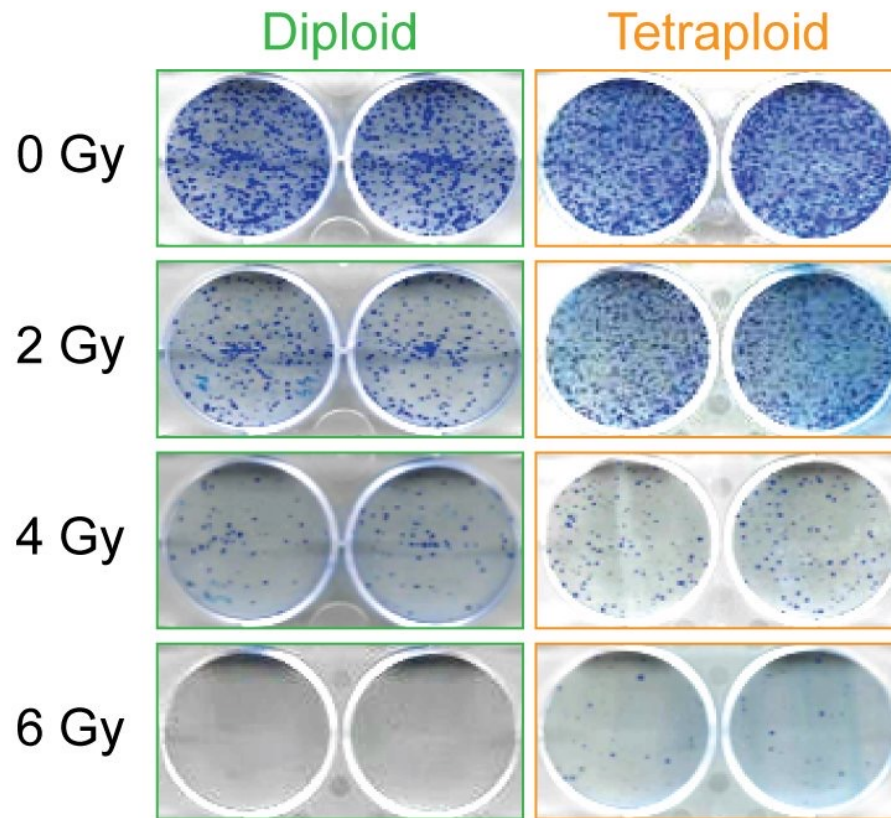


Pas de dégradation de l'ADN

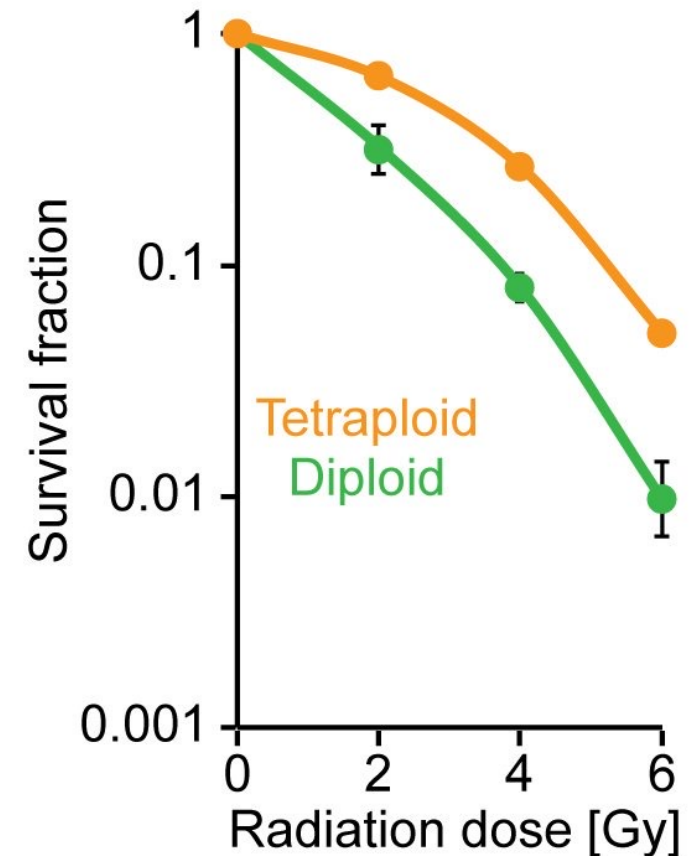
Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation



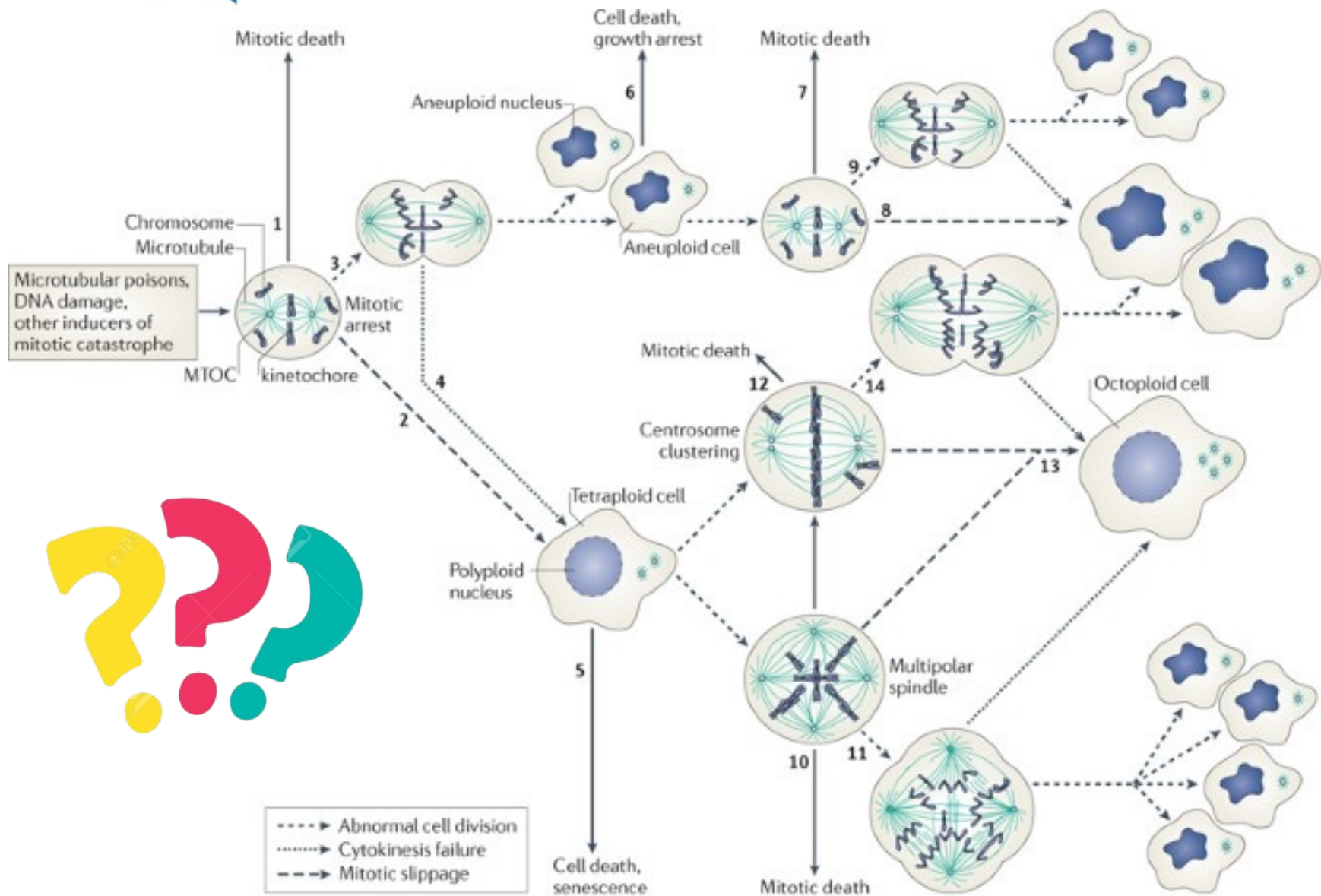
E



F

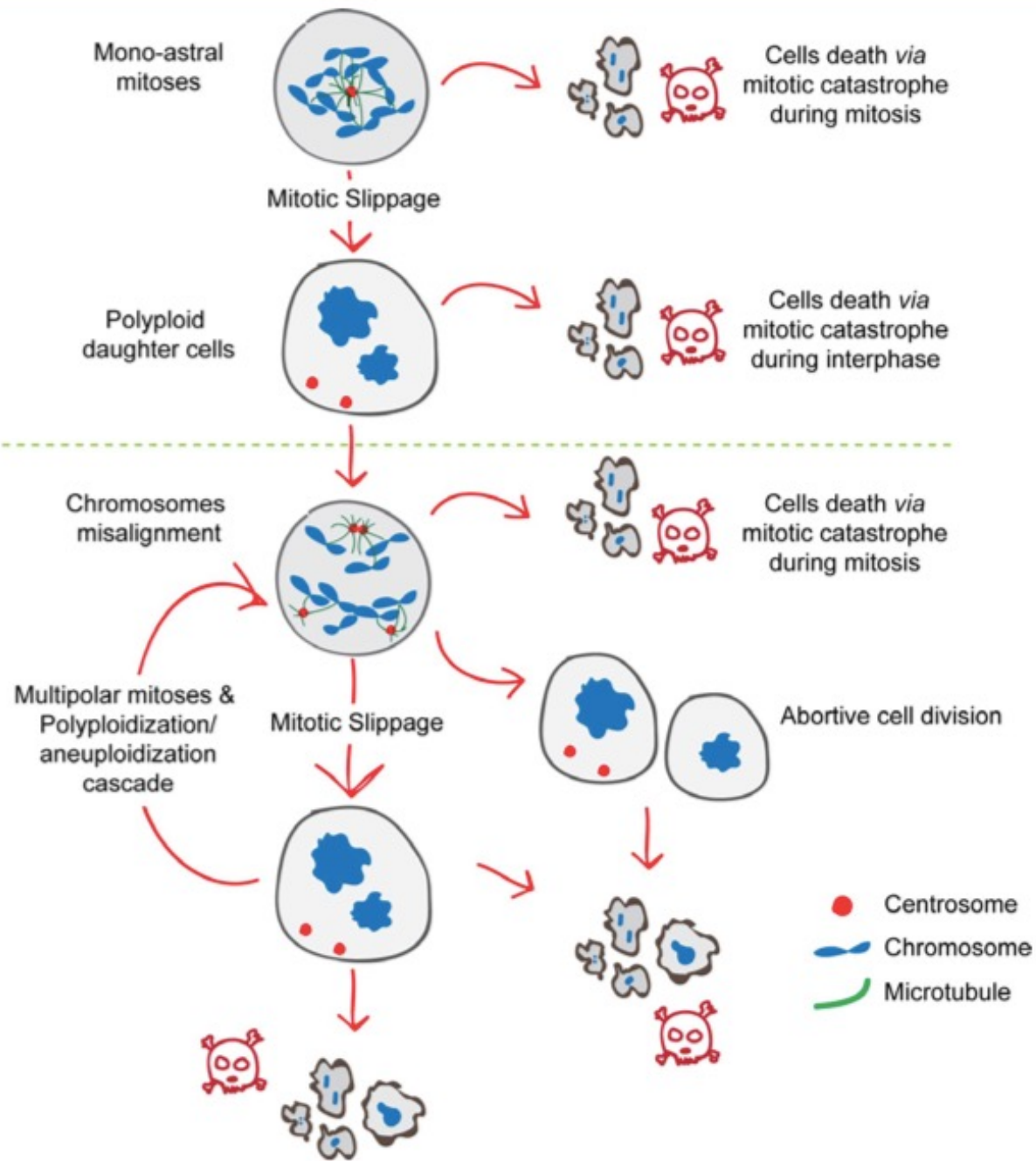


Plus apte à engendrer des colonies après irradiation et 2 semaines de culture



Inhibition of the spindle assembly checkpoint fate

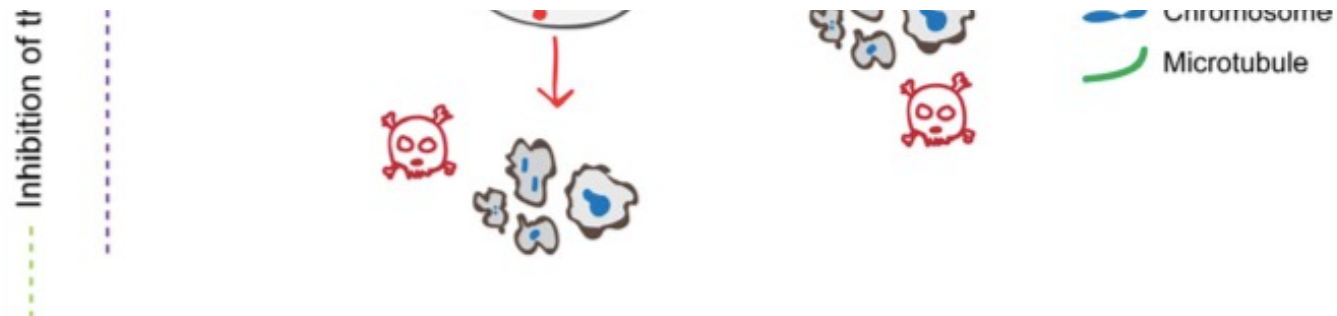
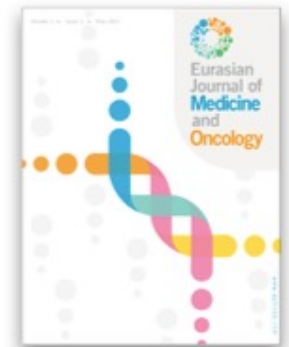
Inhibition of the centrosome apparatus fate



Mitotic Spindle as Therapeutic Target for Tetraploid Cancer Cells

 **Mohamed Jemaà**

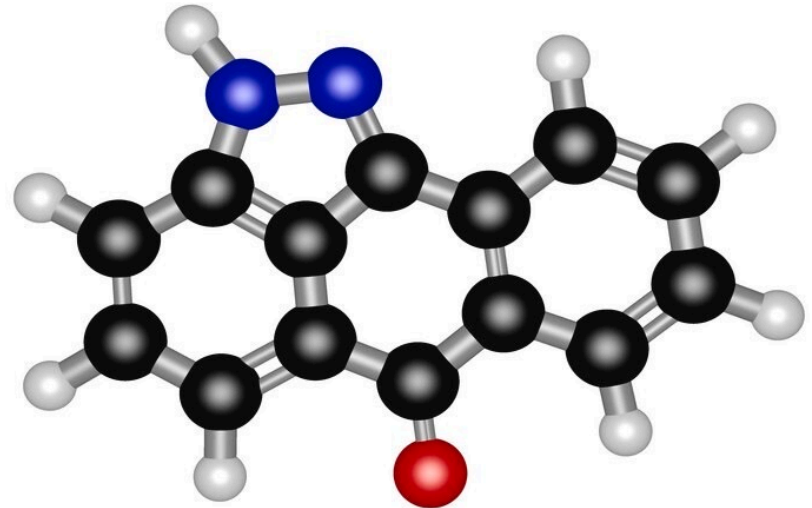
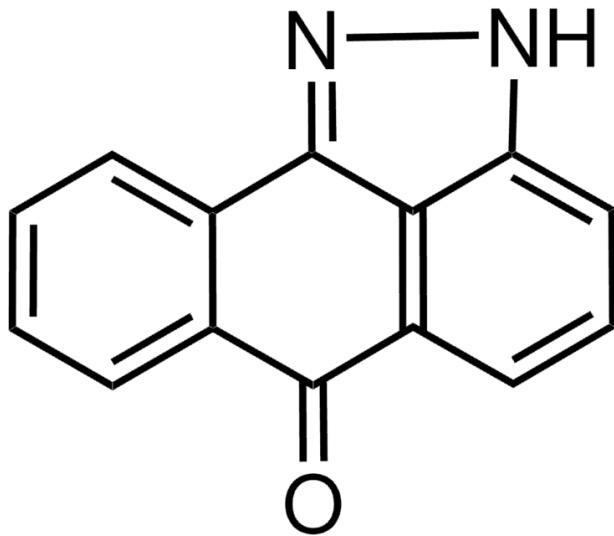
Department of Laboratory Medicine, Translational Cancer Research, Faculty of Medicine, Lund University, Sweden



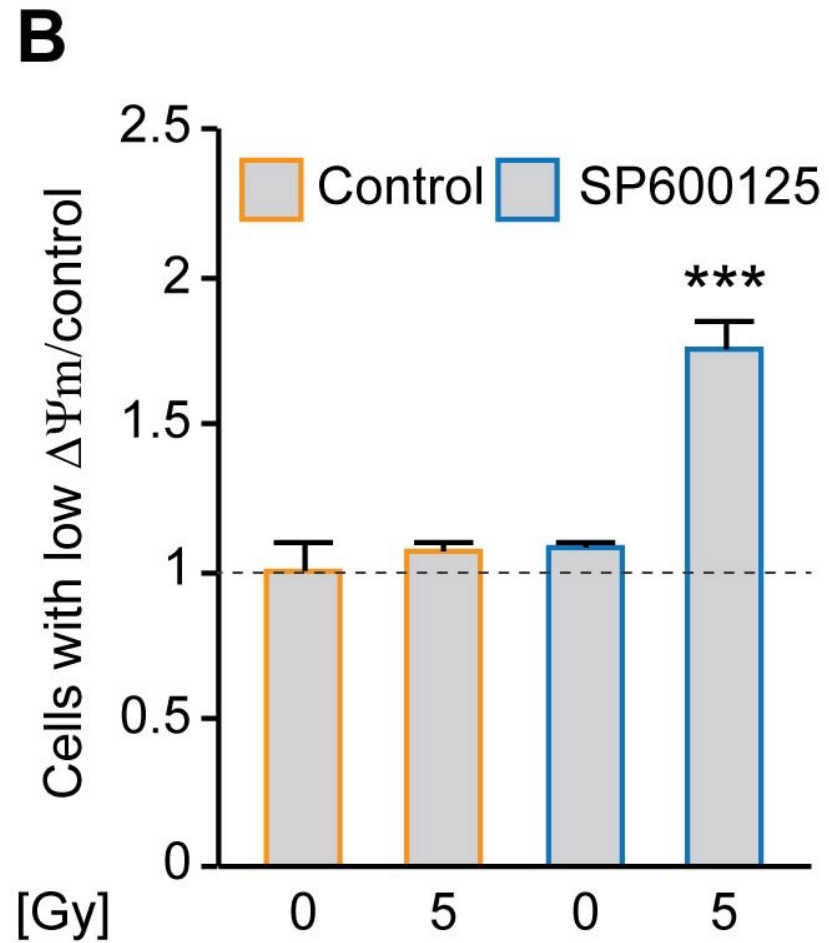
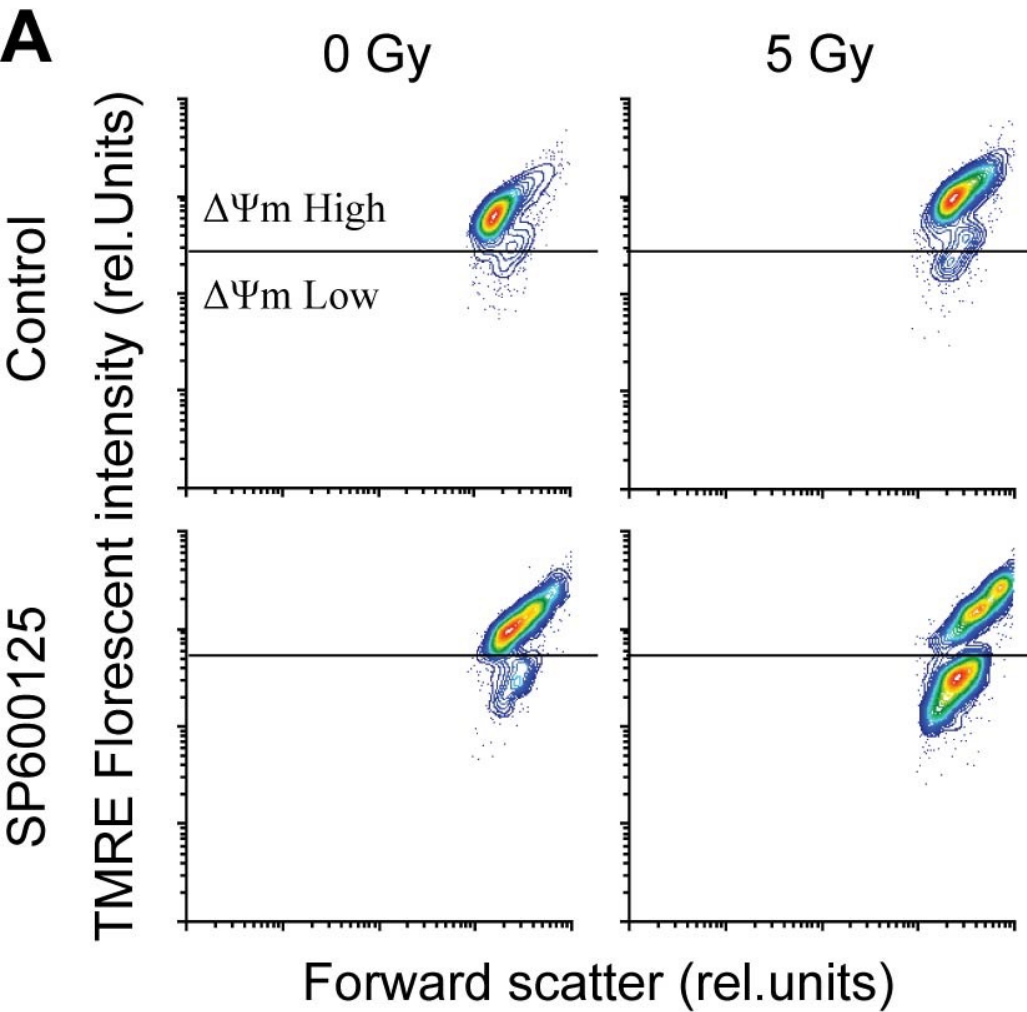


SP600125

Inhibiteur de Kinases



SP600125 rétablit la sensibilité des cellules tétraploïdes irradiées



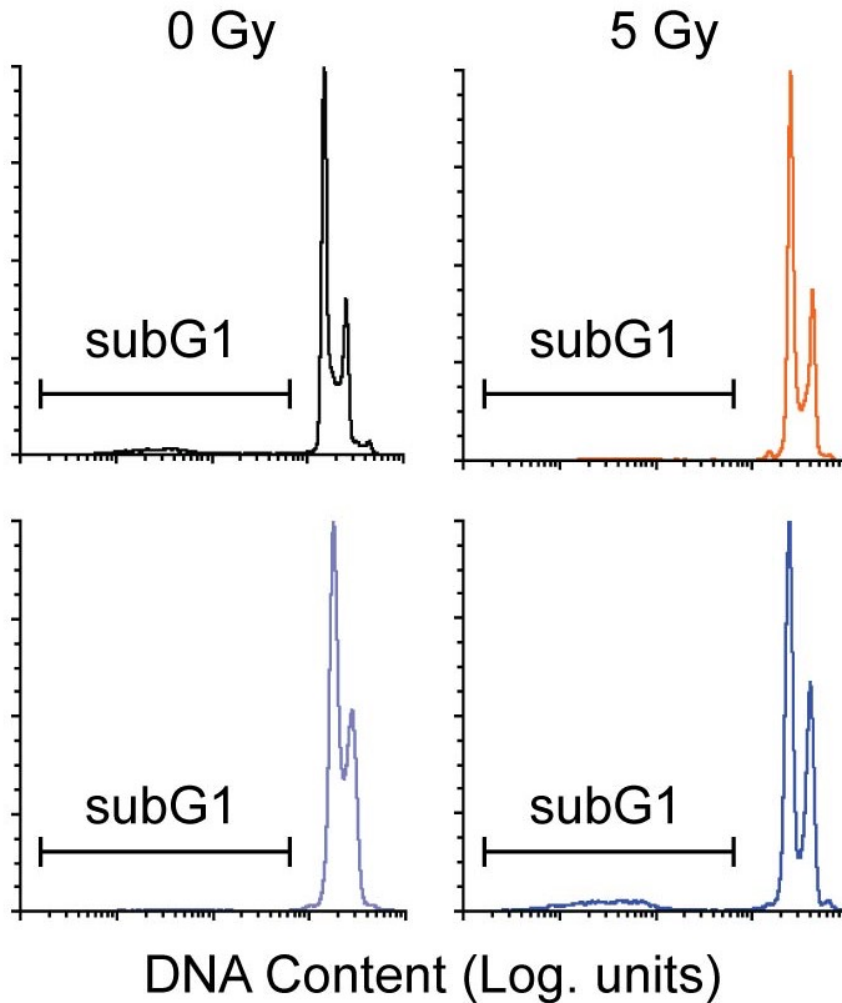
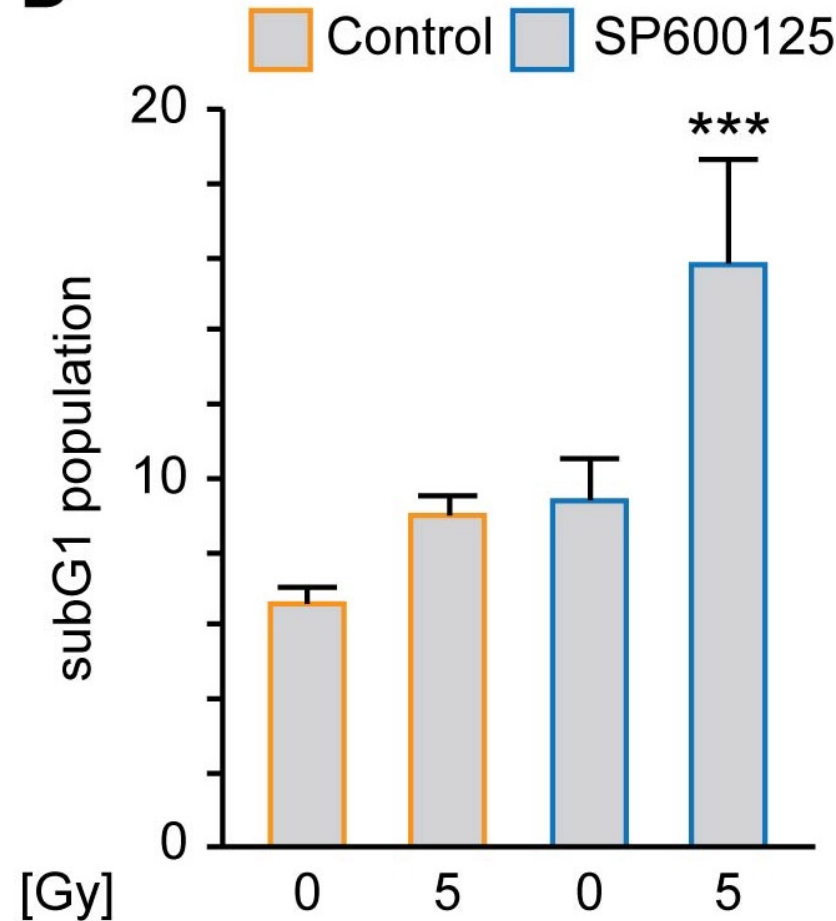
SP600125 rétablit la sensibilité des cellules tétraploïdes irradiées

**C**

Control

SP600125

Cell Count

**D**



Essai biochimique de profilage des kinases qui mesure la liaison des médicaments à leurs cible 's'



Library of Integrated
Network-based
Cellular Signatures

HMS LINCS
DATABASE

PUBLICATIONS

DATA
EXPLORATION

SOFTWARE



KINOMEscan data

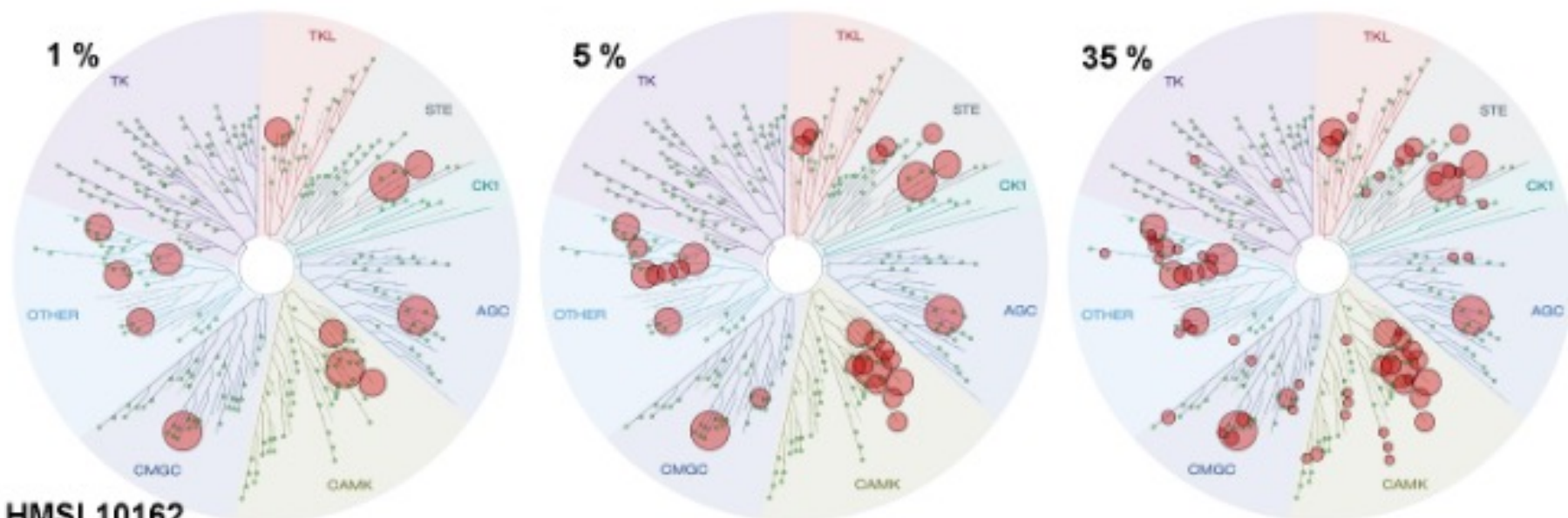
KINOMEscan is a biochemical kinase profiling assay that measures drug binding using a panel of ~440 purified kinases. Here, we have assembled a table of all small molecules in the HMS LINCS collection that we have profiled by KINOMEscan, including links to the raw binding data. This table is also [available for download as a spreadsheet \(.xlsx\)](#).

Last Update: January 18, 2018.



SP600125 KINOMEScan - Dataset (ID:20111)

Detail	Small Molecules Studied	Proteins Studied	Data Columns	Results
--------	-------------------------	------------------	--------------	---------



HMSL10162

HMS Dataset ID:	20111
Dataset Title:	SP600125 KINOMEScan

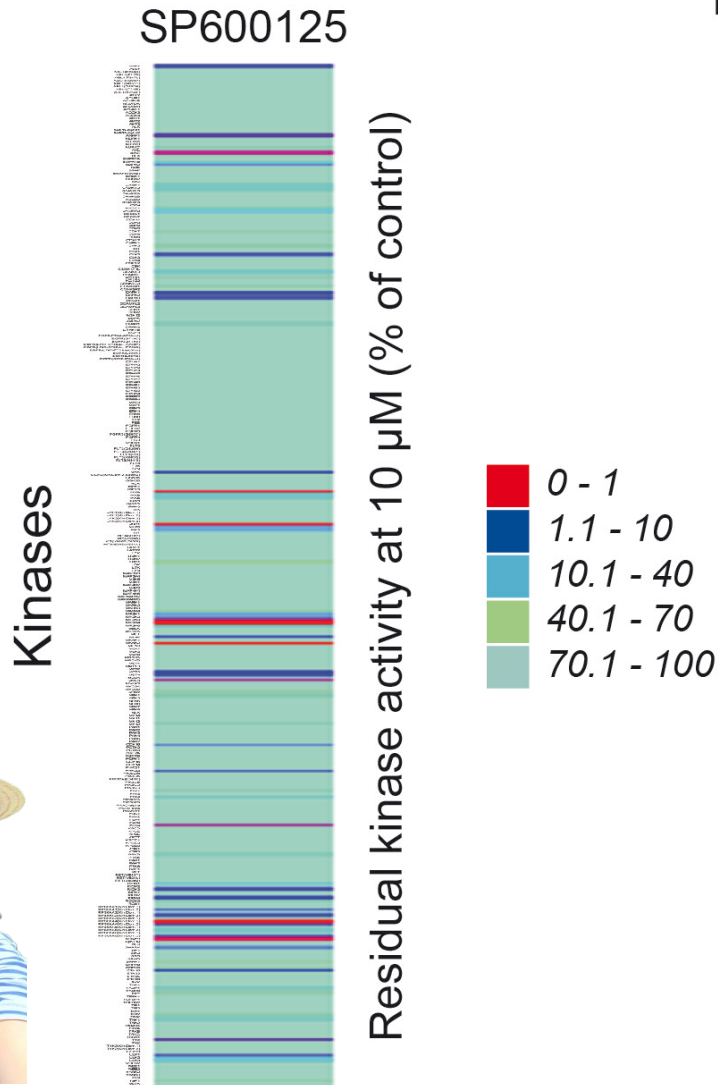
BIOINFORMATICS



Heatmap

Limite à 1% d'inhibition

A



B

Kinases	Residual activity
ANKK1	1.0
BIKE	0.6
IKKA	0.1
JNK1	0.0
MP2K3	0.7
MP2K4	0.0
MKNK2	0.0
MYLK	0.7
PLK4	0.7
RPS6KA4	0.0
MYLK4	0.3
TTK	1.0

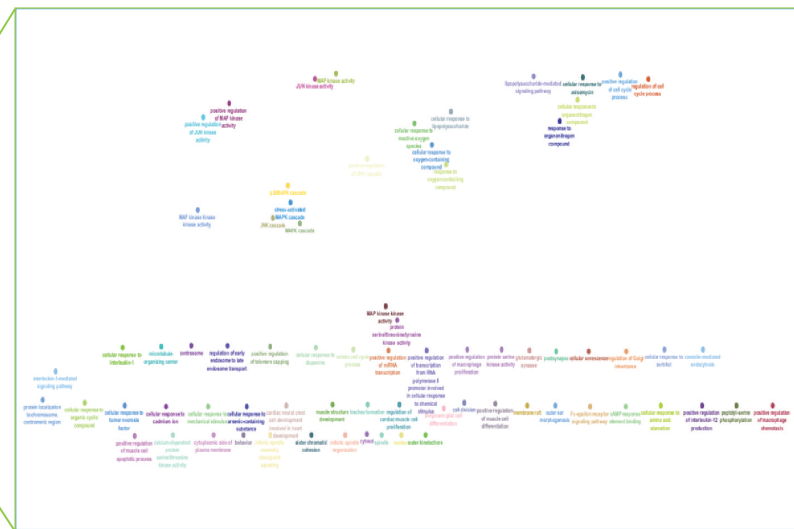
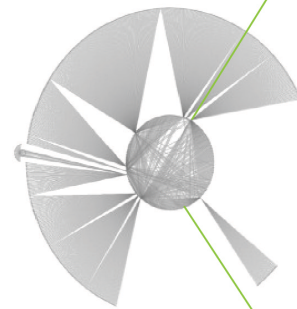


Nesrine Kerkeni

FIGURE 4

BIOINFORMATICS

The diagram illustrates the interdisciplinary nature of Bioinformatics. At the top, the word "BIOINFORMATICS" is written in large, bold, blue capital letters. Below it, five fields are represented by icons and labels, connected by dashed lines to the central word. From left to right: 1. **BIOLOGY**: Represented by a red and black DNA double helix icon. 2. **COMPUTER SCIENCE**: Represented by a laptop icon with red lines emanating from the screen. 3. **INFORMATION ENGINEERING**: Represented by two interlocking gears, one red and one dark blue, with a black arrow pointing right and a red arrow pointing left. 4. **MATHEMATICS**: Represented by a calculator icon and the function notation $f(x)$. 5. **STATISTICS**: Represented by a magnifying glass over a bar chart icon. Dashed lines connect each of these five icons to the central "BIOINFORMATICS" title.



The figure displays a network of Gene Ontology (GO) terms, where each node represents a specific biological process and its connections indicate functional relationships. The nodes are color-coded into distinct groups:

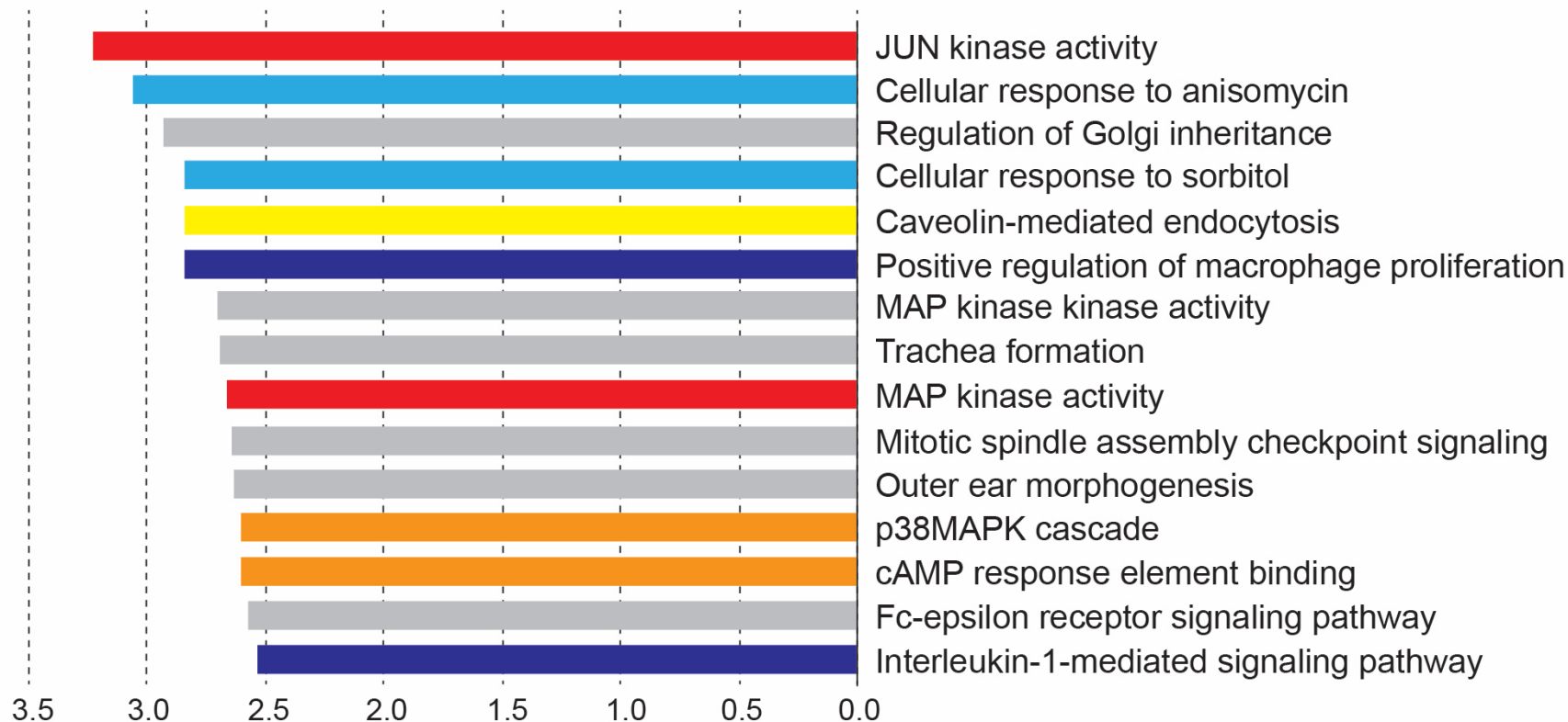
- Red Nodes:** cellular response to mechanical stimulus
- Orange Nodes:** interleukin-1-mediated signaling pathway
- Green Nodes:** MAP kinase activity, positive regulation of MAP kinase activity, positive regulation of mitogen-activated protein kinase activity, positive regulation of JAK-STAT cascade, positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter involved in chemokine response reaction, cellular response to sorbitol, MAP kinase activity, peptidyl-L-serine phosphorylation, cellular response to amino acid starvation
- Blue Nodes:** cardiac muscle cell development, positive regulation of macrophage chemotaxis, caveolin-mediated endocytosis, regulation of early endosome transport, sister chromatid cohesion, positive regulation of cell cycle process, mitotic spindle assembly checkpoint, protein localization to chromosome, centromeric region, cellular senescence, cellular response to dopamine
- Yellow Nodes:** lipopolysaccharide-mediated signaling pathway
- Pink Nodes:** Fc-gamma receptor signaling pathway
- Light Blue Nodes:** caveolin-mediated endocytosis
- Dark Blue Nodes:** regulation of early endosome transport
- Brown Nodes:** positive regulation of cell cycle process
- Grey Nodes:** mitochondrial organization
- Teal Nodes:** protein localization to chromosome, centromeric region
- Dark Purple Nodes:** cellular response to dopamine
- Dark Red Nodes:** cellular response to amino acid starvation



Nouha Setti Boubakr

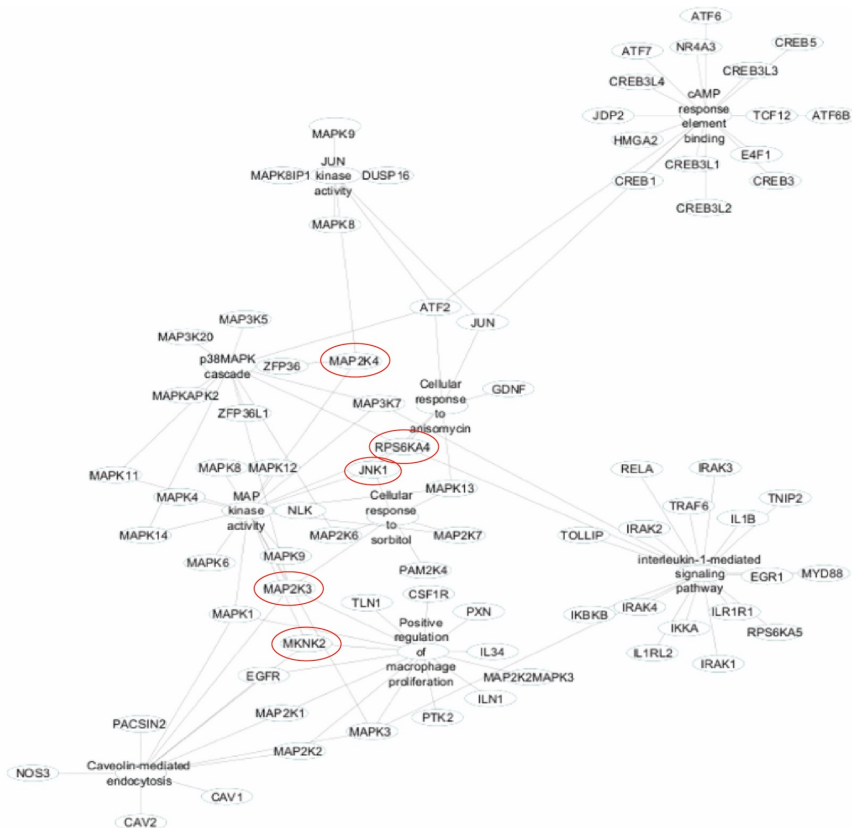
A

Top 15 ranked GO terms



■ DNA damage repair
 ■ Radiation resistance
 ■ DNA damage repair and Radiation resistance
 ■ Inducing apoptosis or released during apoptosis
 ■ DNA damage repair and Inducing apoptosis or released during apoptosis

The diagram illustrates the interdisciplinary nature of Information Engineering. It features five icons in a row, each with a label below it: a DNA helix for **BIOLOGY**, a laptop with circuit lines for **COMPUTER SCIENCE**, two interlocking gears (one red, one dark blue) for **INFORMATION ENGINEERING**, a calculator for **MATHEMATICS**, and a magnifying glass over a bar chart for **STATISTICS**. Above the icons, a series of vertical lines connect them, with a central line passing through the **INFORMATION ENGINEERING** gear icon. To the right of the calculator icon, the function $f(x)$ is written.



connue pour être associée à la réparation
des lésions de l'ADN et à la résistance aux
radiations

SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation



SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation

Co-traitement avec l'inhibiteur des kinases
mitotiques SP600125 et irradiation = Mort
cellulaire



SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation

Co-traitement avec l'inhibiteur des kinases
mitotiques SP600125 et irradiation = Mort
cellulaire

Kinome assay pour identifier les kinases ciblées
par le traitement
Une 10 aine de kinases



SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation

Co-traitement avec l'inhibiteur des kinases mitotiques SP600125 et irradiation = Mort cellulaire

Kinome assay pour identifier les kinases ciblées par le traitement
Une 10 aine de kinases

Gene Ontology pour identifier les voie de signalisation responsable de l'abolition de la résistance



SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation

Co-traitement avec l'inhibiteur des kinases mitotiques SP600125 et irradiation = Mort cellulaire

Kinome assay pour identifier les kinases ciblées par le traitement
Une 10 aine de kinases

Gene Ontology pour identifier les voie de signalisation responsable de l'abolition de la résistance

les voies impliquées dans la sensibilité des clones sont la réparation des lésions de l'ADN, la résistance à l'irradiation et l'apoptose

SUMMARY



Tetraploidie = Résistance à l'irradiation

Co-traitement avec l'inhibiteur des kinases mitotiques SP600125 et irradiation = Mort cellulaire

Kinome assay pour identifier les kinases ciblées par le traitement
Une 10 aine de kinases

Gene Ontology pour identifier les voie de signalisation responsable de l'abolition de la résistance

les voies impliquées dans la sensibilité des clones sont la réparation des lésions de l'ADN, la résistance à l'irradiation et l'apoptose

La voie de signalisation principalement impliqué et l'inhibition de JNK



Article

JNK Inhibition Overcomes Resistance of Metastatic Tetraploid Cancer Cells to Irradiation-Induced Apoptosis

Mohamed Jemaà ^{1,2,3,*},, Nouha Setti Boubaker ^{4,5}, Nesrine Kerkeni ¹ and Stephan M. Huber ^{6,*},

¹ Human Genetics Laboratory LR99ES10, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia

² Neurophysiology, Cellular Physiopathology and Valorisation of Biomolecules Laboratory LR18ES03, Faculty of Sciences of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia

³ Department of Biology, Faculty of Sciences of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia

⁴ Urology Department, Charles Nicolle Hospital, Faculty of Medicine, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia; nouha.setti@hotmail.fr

⁵ Theranostic Biomarkers Laboratory, Faculty of Medicine of Tunis, University Tunis El Manar, Tunis 2092, Tunisia

⁶ Department of Radiation Oncology, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany

* Correspondence: mohamed.jemaa@fmt.utm.tn (M.J.); stephan.huber@uni-tuebingen.de (S.M.H.); Tel.: +216-21-12-31-45 (M.J.)

[†] M.J. and S.M.H. share senior co-authorship.

Collaboration

Prof. Dr. rer. nat. Stephan M. Huber
Experimentelle Radioonkologie
Universitätsklinikum Tübingen, Germany
Klinik für Radioonkologie



Study of induced DNA Damage and its role in modulating diploid vs tetraploid cells migration





Cell Migration Master Class

11 to 13 December 2025 - FST Tunisia

Conferences

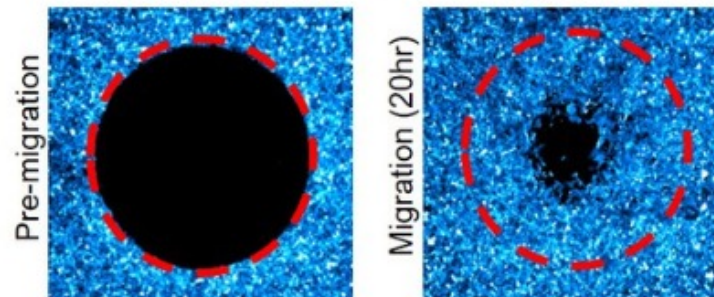
International Speakers

Hand-on Workshops

2D and 3D migration assays

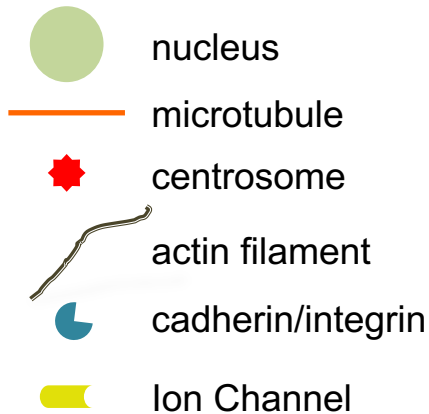
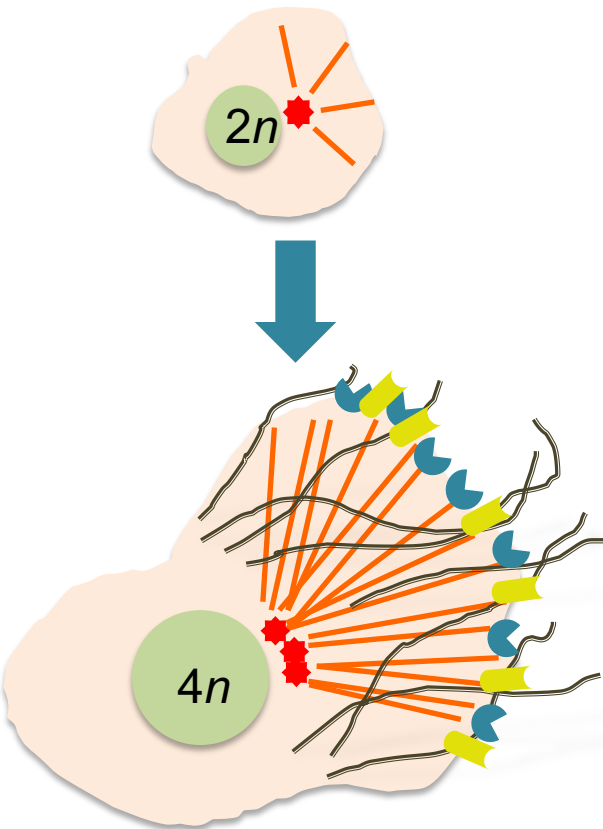
*Real Time Cell Race
for the Participants in the Workshop*

Cells Cultured on Oris™ Cell Migration Assays





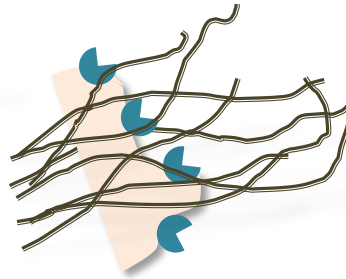
4 approaches



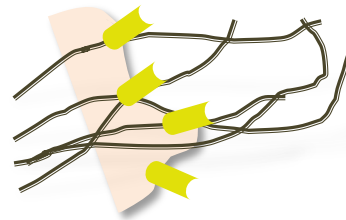
Do mitotic defaults and extra centrosomes favor invasion of PCCs?



Can PCCs apoptotic resistance enhance metastasis?



What is the mechanism behind EMT transition in PCCs?



Do PCCs have different ion channel expression?