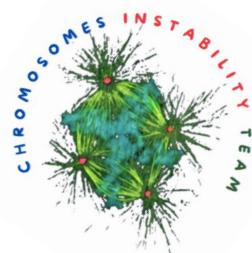




EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



## 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<sup>ème</sup> 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 polypliodisation** est l'augmentation de **la taille du génome** causée par l'héritage d'un jeu supplémentaire de chromosomes.

L'un des stades polypliodes 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 polypliodisation** est l'augmentation de **la taille du génome** causée par l'héritage d'un jeu supplémentaire de chromosomes.

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

La polypliodisation **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.

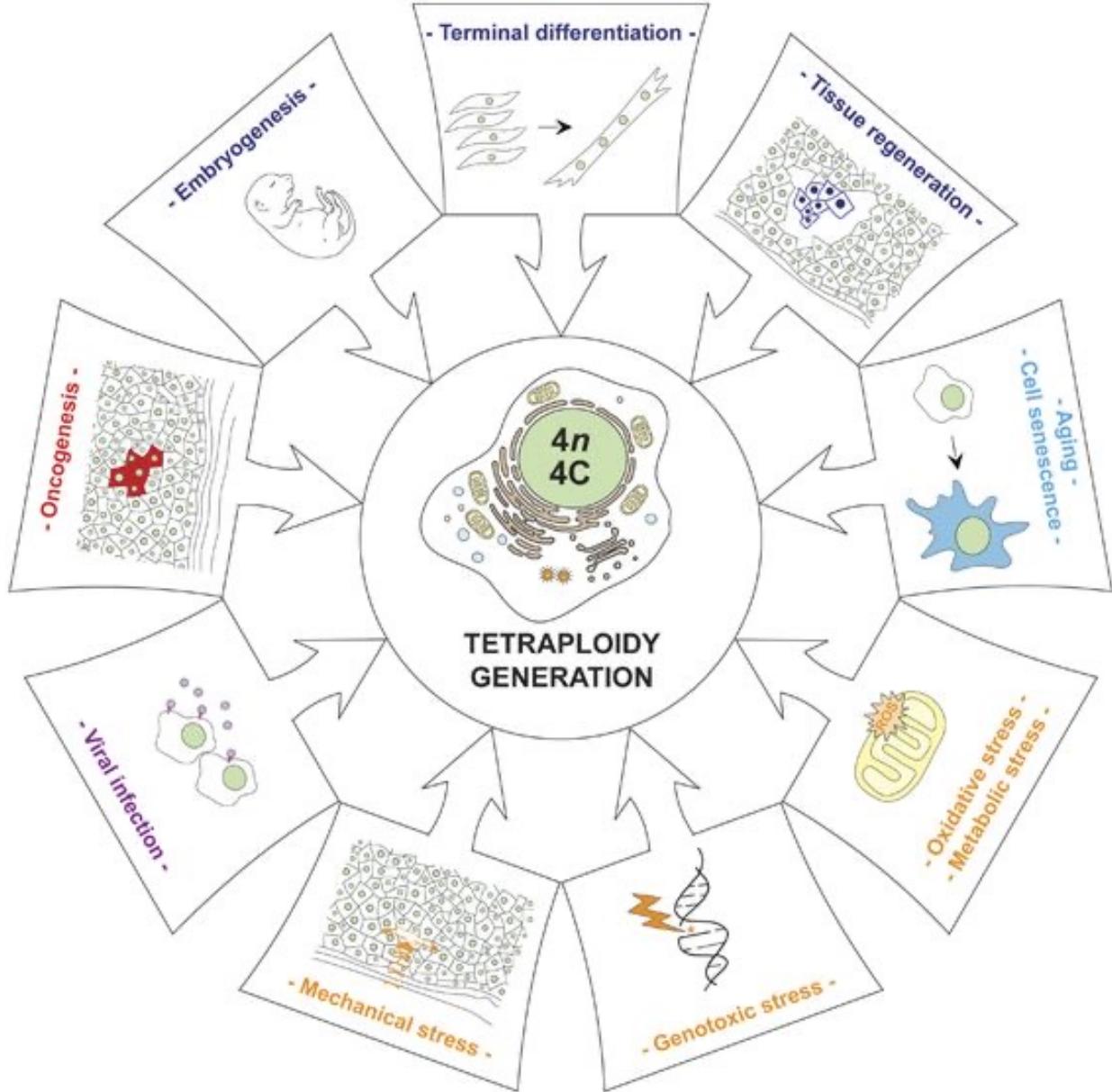
# La tétraploïdie : un précurseur de tumeurs

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



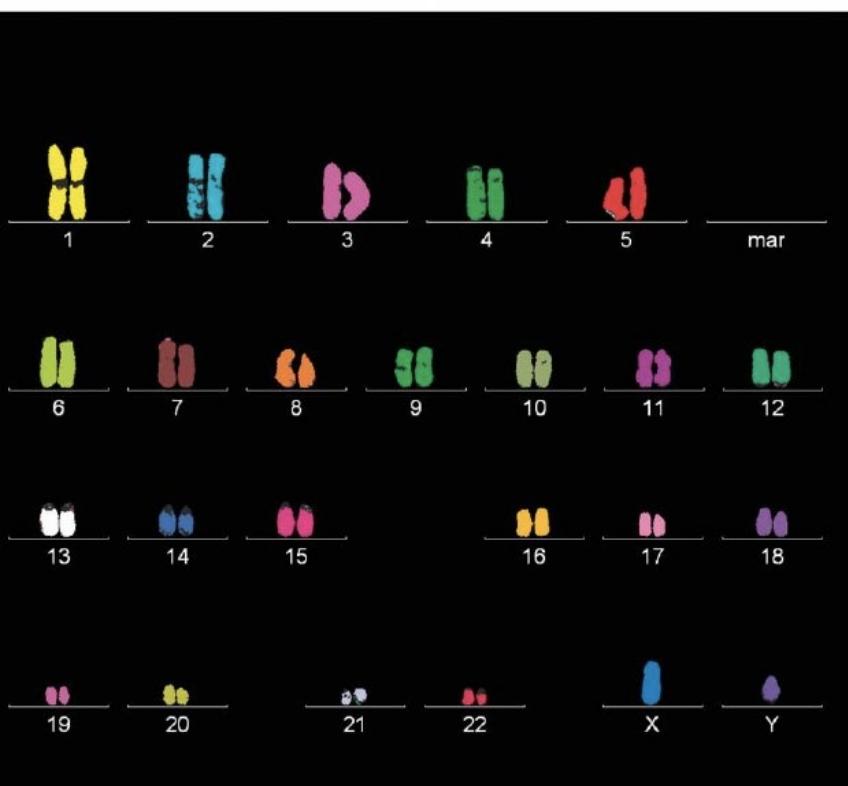
Review

## Illicit survival of cancer cells during polyplloidization and depolyplloidization

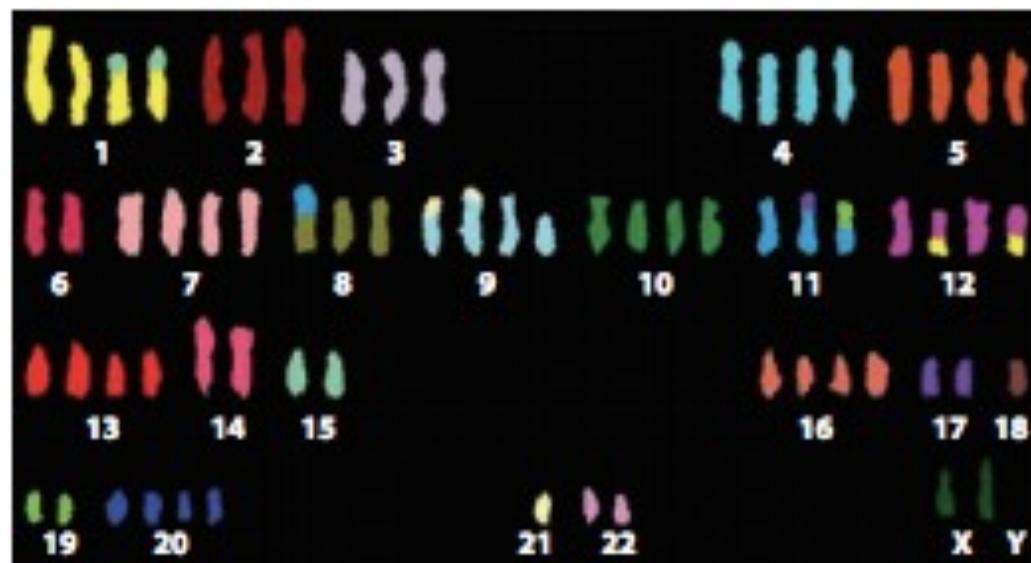
I Vitale<sup>1,2,3,8</sup>, L Galluzzi<sup>1,2,3,8</sup>, L Senovilla<sup>1,2,3</sup>, A Criollo<sup>1,2,3</sup>, M Jemaa<sup>1,2,3</sup>, M Castedo<sup>1,2,3,9</sup> and G Kroemer<sup>\*1,4,5,6,7,9</sup>

# 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

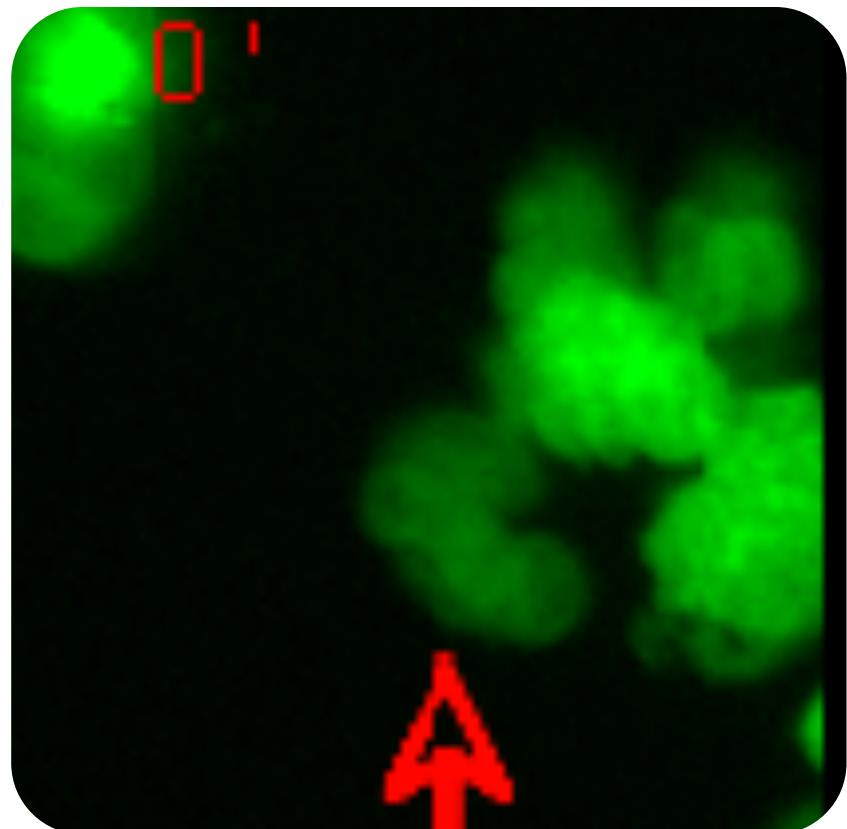
Ilio Vitale<sup>1,2,3</sup>, Laura Senovilla<sup>1,2,3</sup>,  
Mohamed Jemaa<sup>1,2,3</sup>, Mickaël Michaud<sup>1,2,3</sup>,  
Lorenzo Galluzzi<sup>1,2,3</sup>, Oliver Kepp<sup>1,2,3</sup>,  
Lisa Nanty<sup>1,2,3</sup>, Alfredo Criollo<sup>1,2,3</sup>,  
Santiago Rello-Varona<sup>1,2,3</sup>,  
Gwenola Manic<sup>1,2,3</sup>, Didier Métivier<sup>1,2,3</sup>,  
Sonia Vivet<sup>1,2,3</sup>, Nicolas Tajeddine<sup>1,2,3</sup>,  
Nicholas Jozé<sup>1,2,3</sup>, Alexander Valent<sup>4</sup>,  
Maria Castedo<sup>1,2,3,5</sup> and  
Guido Kroemer<sup>1,2,3,5,\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM, Villejuif, France, <sup>2</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France,

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université Paris-Sud XI, Villejuif, France and

<sup>4</sup>Unité de Recherche Translationnelle, Institut Gustave Roussy,

Villejuif, France



**Illicit survival of cancer cells during polyploidization and depolyploidization**

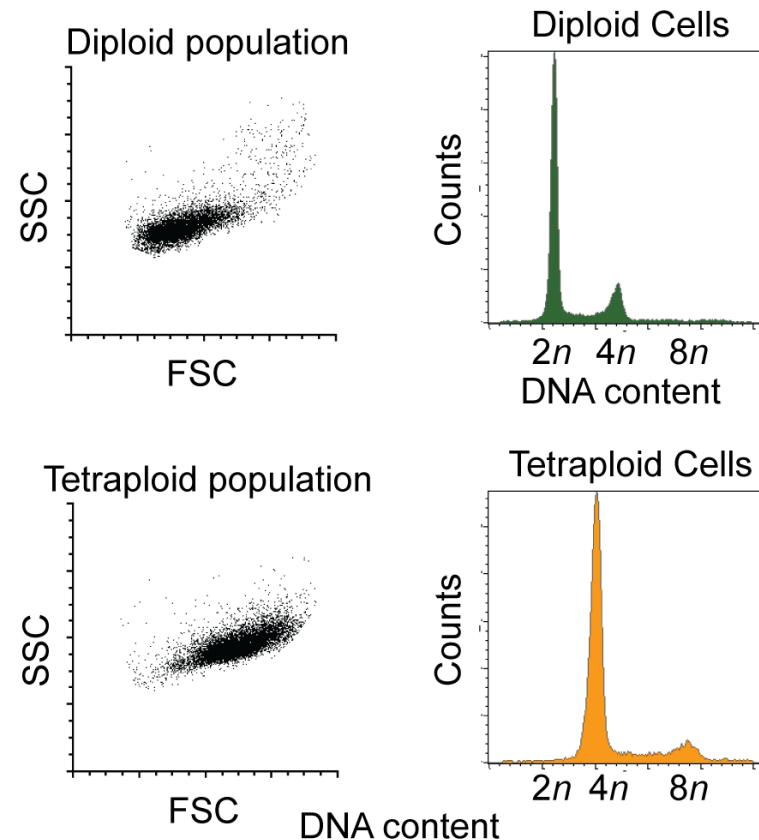
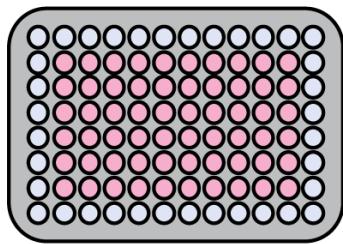
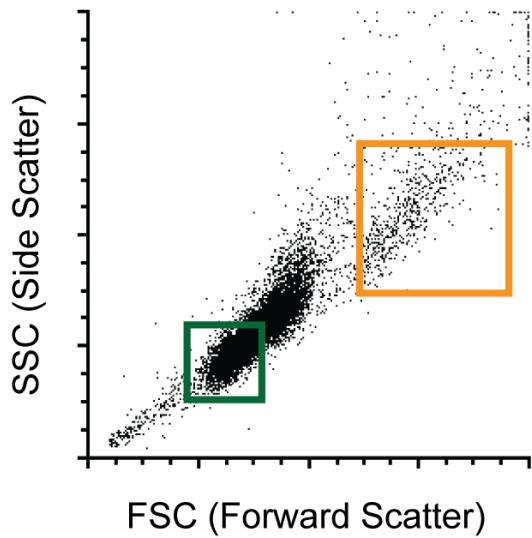
PURPOSE



**Comment cibler efficacement  
ces niches tumorales résistantes**

# Génération et purification de clones tétraploïdes

A



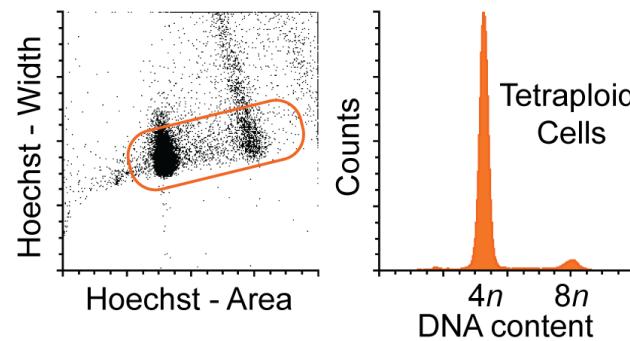
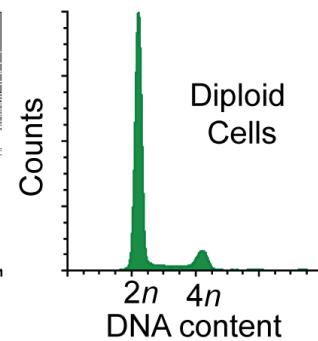
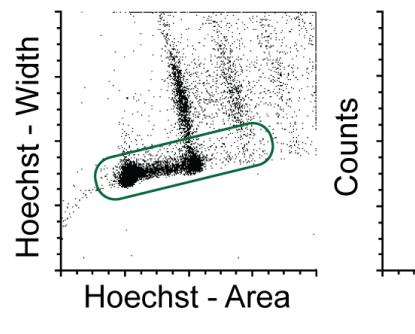
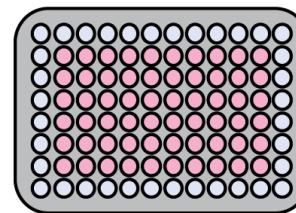
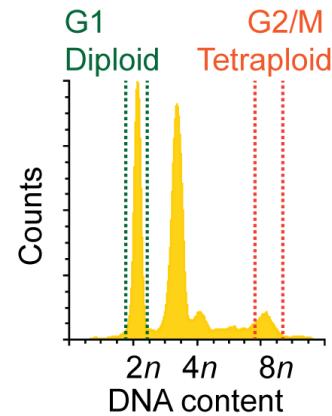
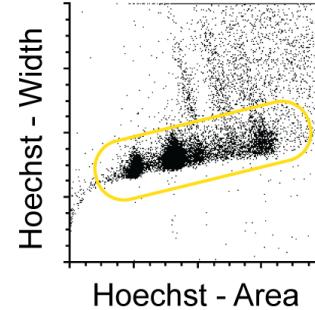
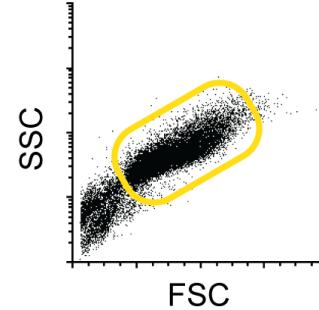
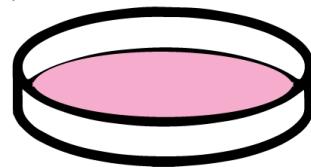
Sur la base de la taille

# Génération et purification de clones tétraploïdes

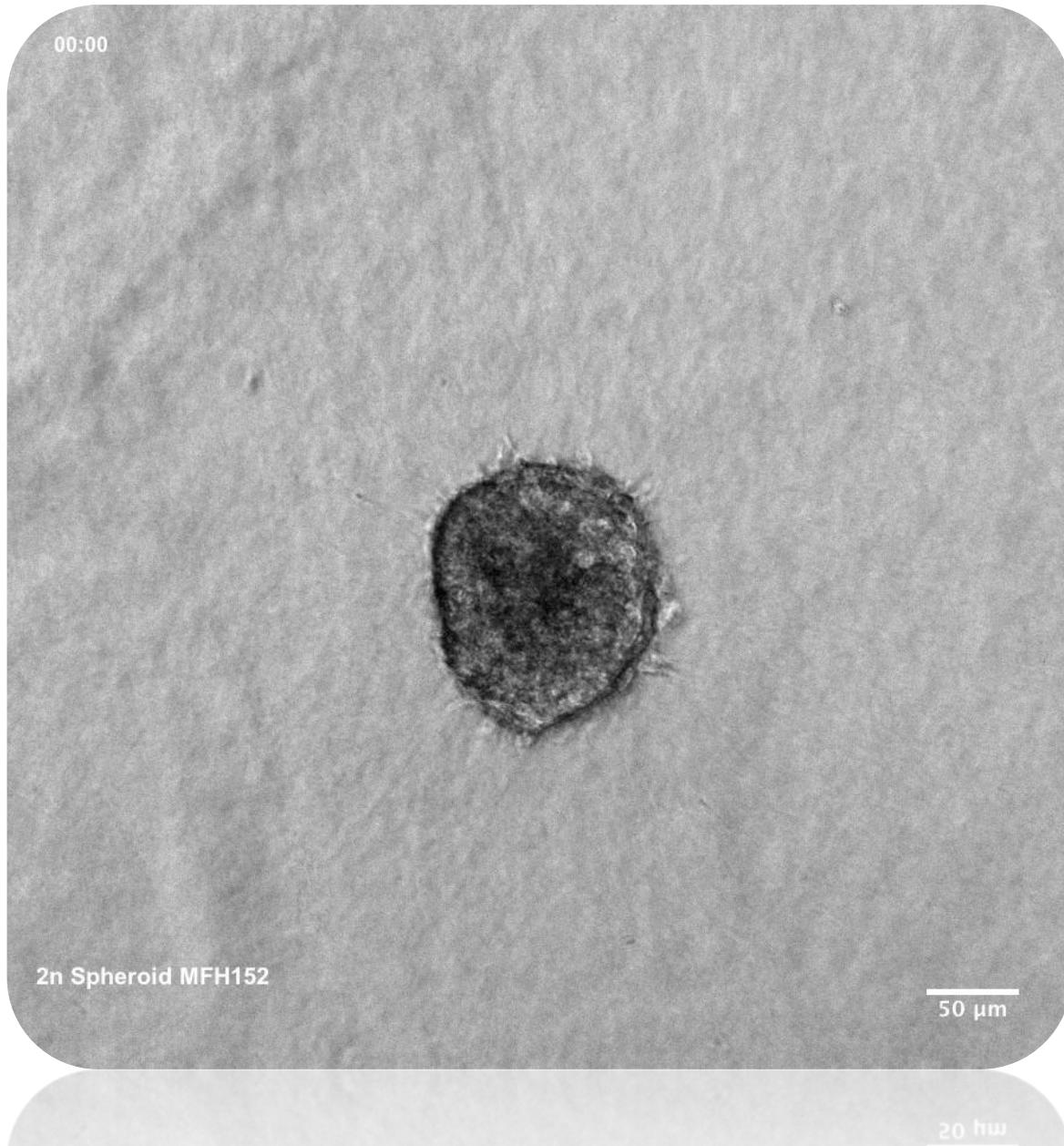
Sur la base du cycle cellulaire

B

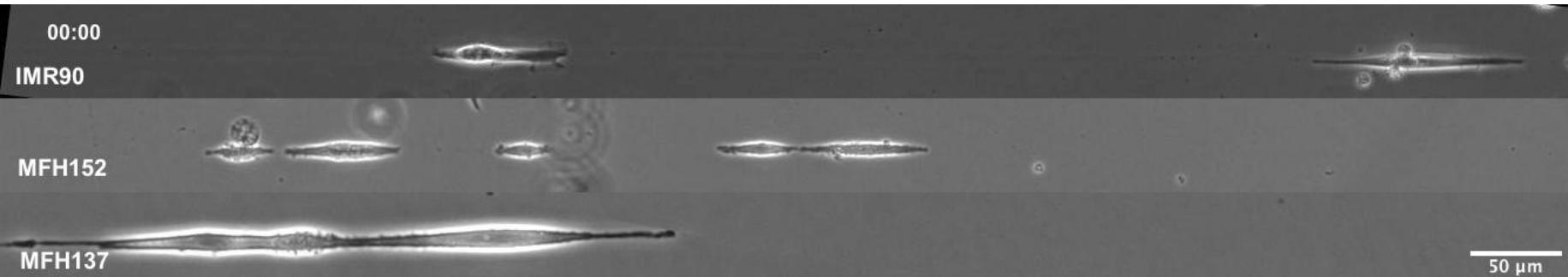
Cytochalasin D (0.6  $\mu$ g/ml - 48 h)



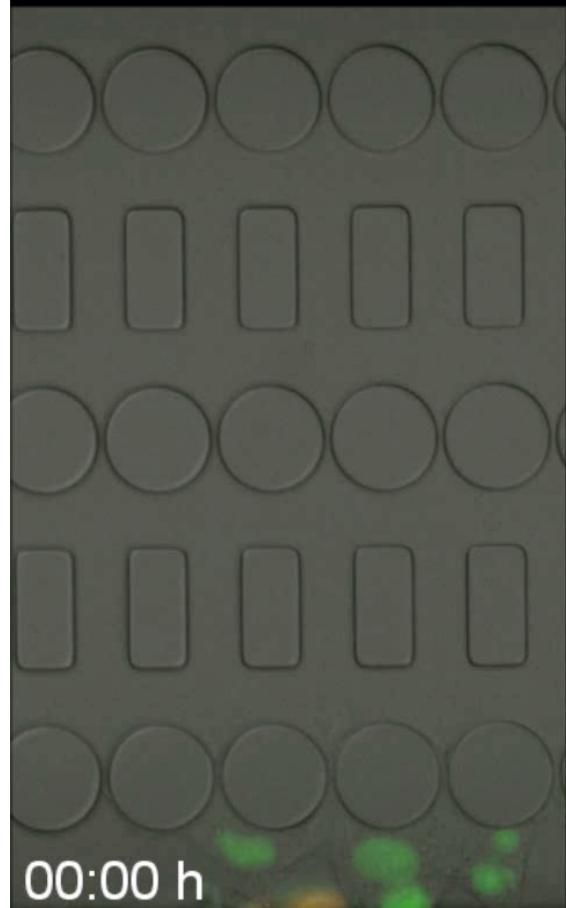
# Locomotive métastatique ! En groupe



# Locomotive métastatique ! Individuelle



# DNA Damage ? Say no more...



NLS-GFP

H2B-mCherry

00:00 h

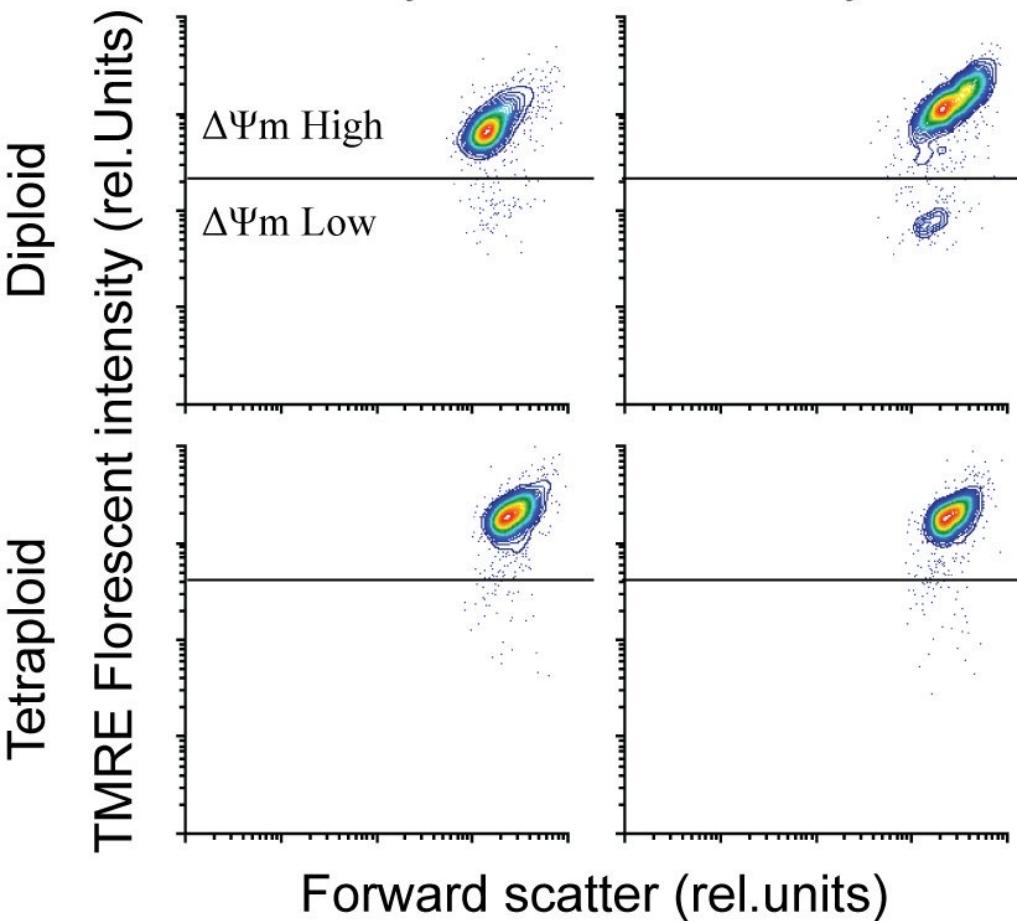
00:00 h

00:00 h

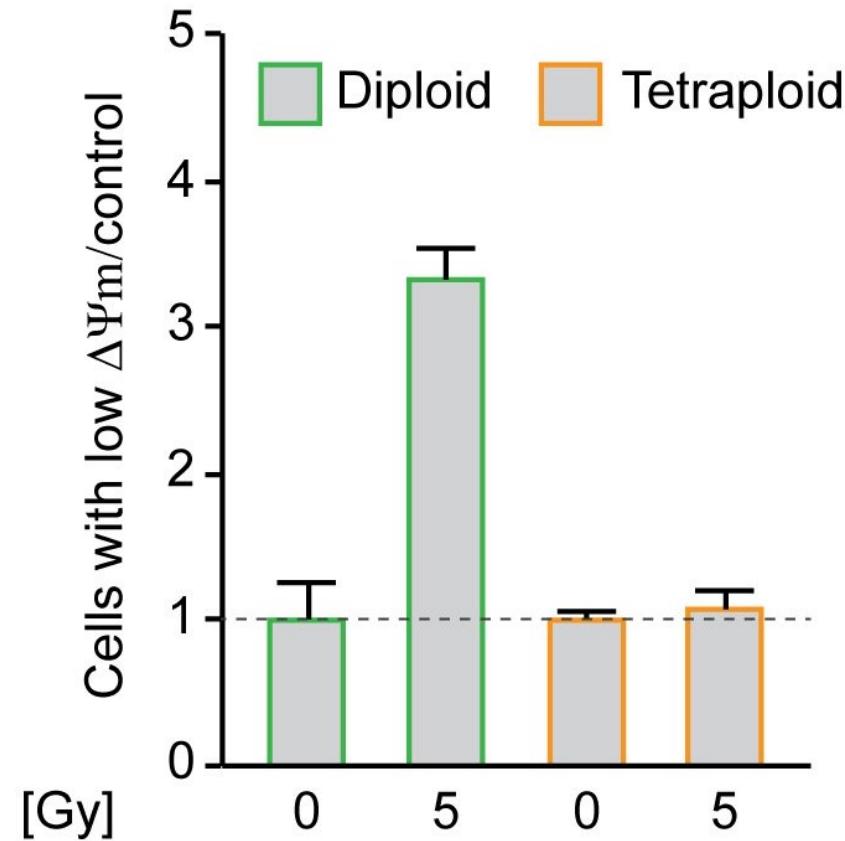


# Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation

**A**



**B**

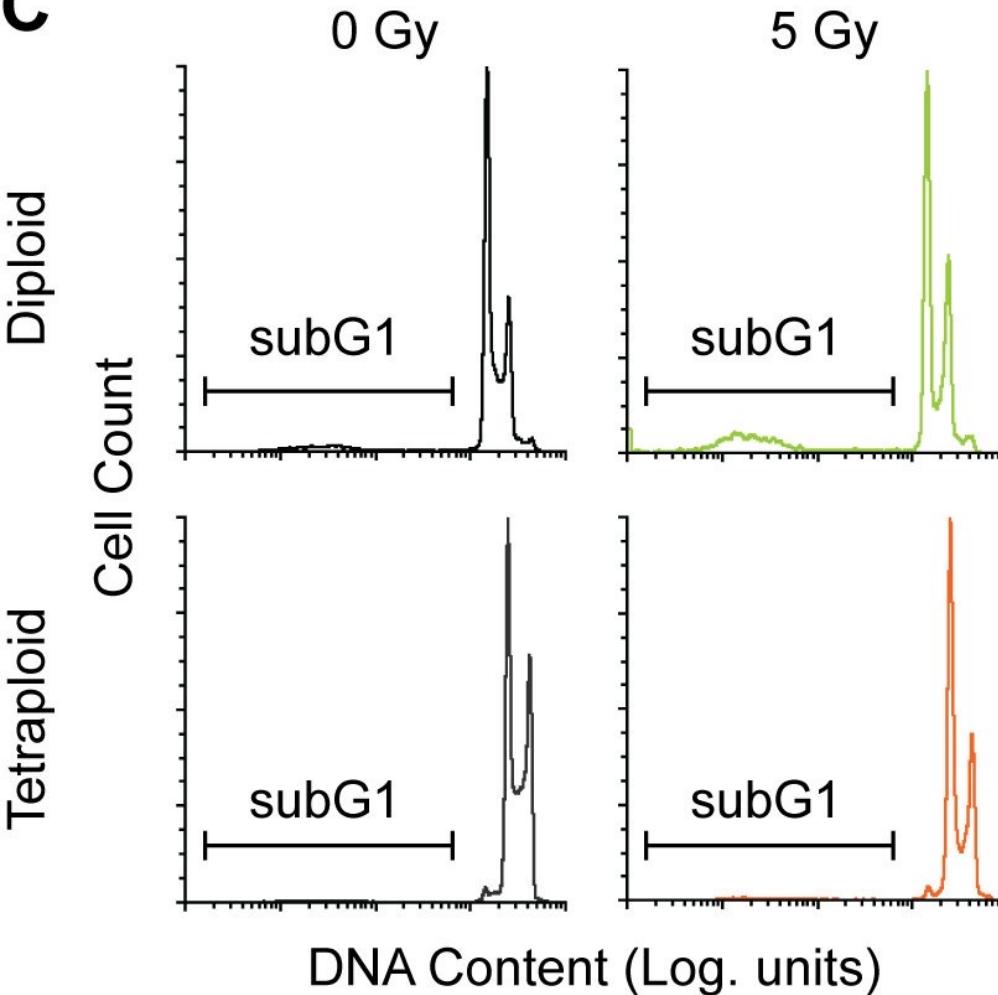


**Pas de perte du potentiel mitochondrial**

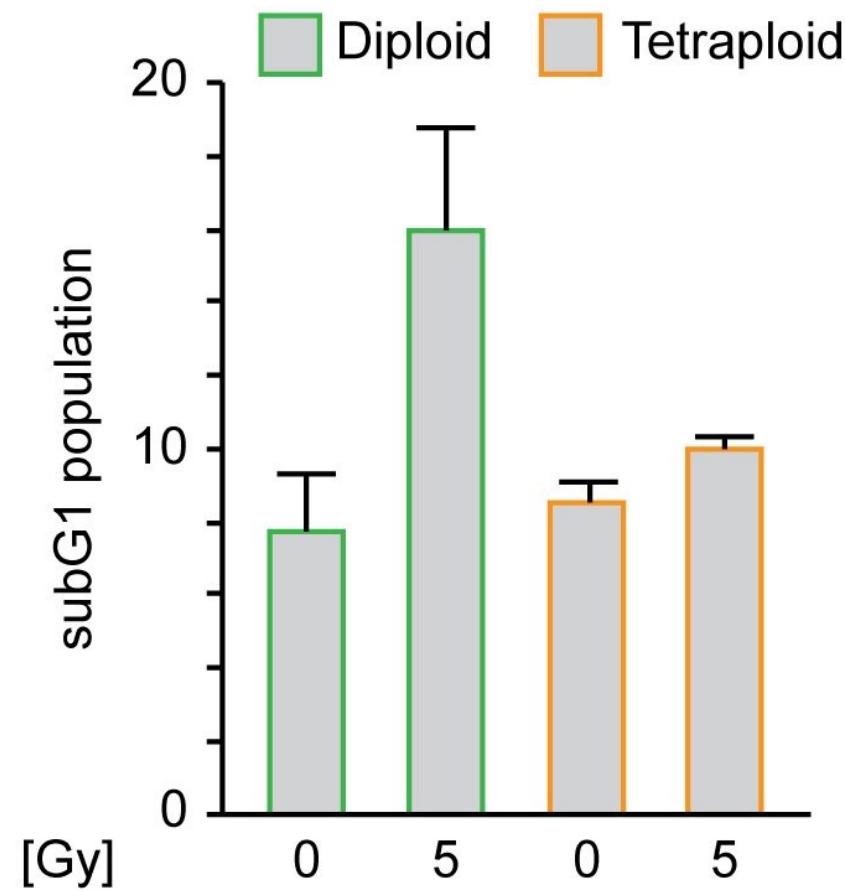
# Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation



C



D

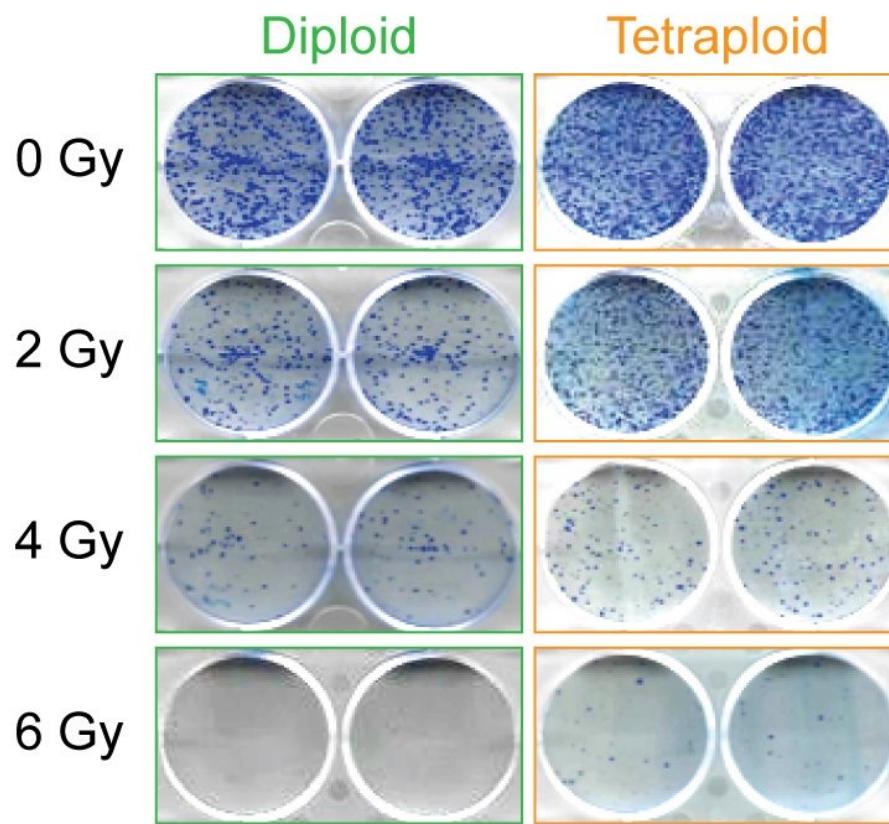


Pas de dégradation de l'ADN

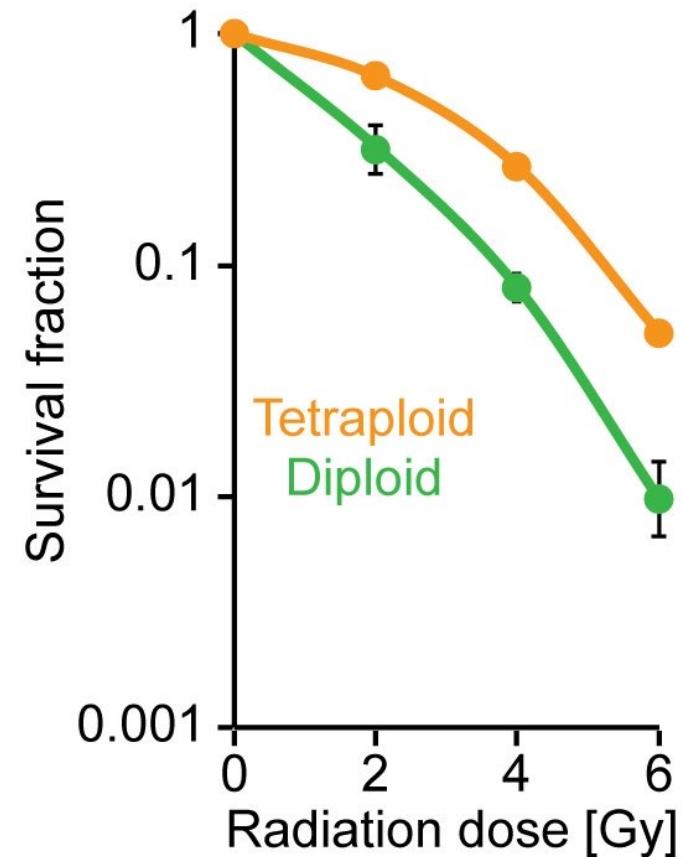
# Les cellules tétraploïdes sont résistantes à la mort cellulaire induite par l'irradiation



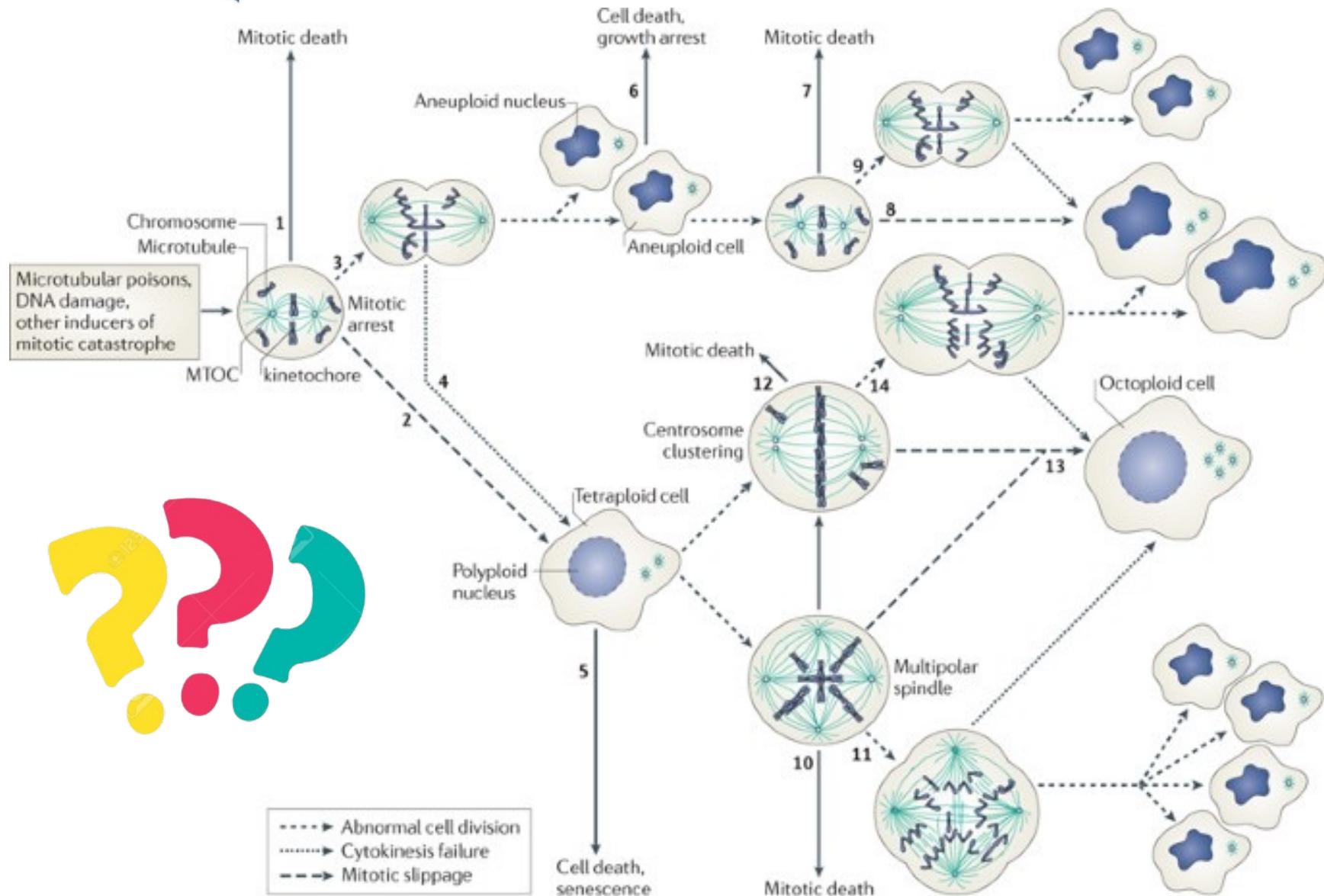
**E**

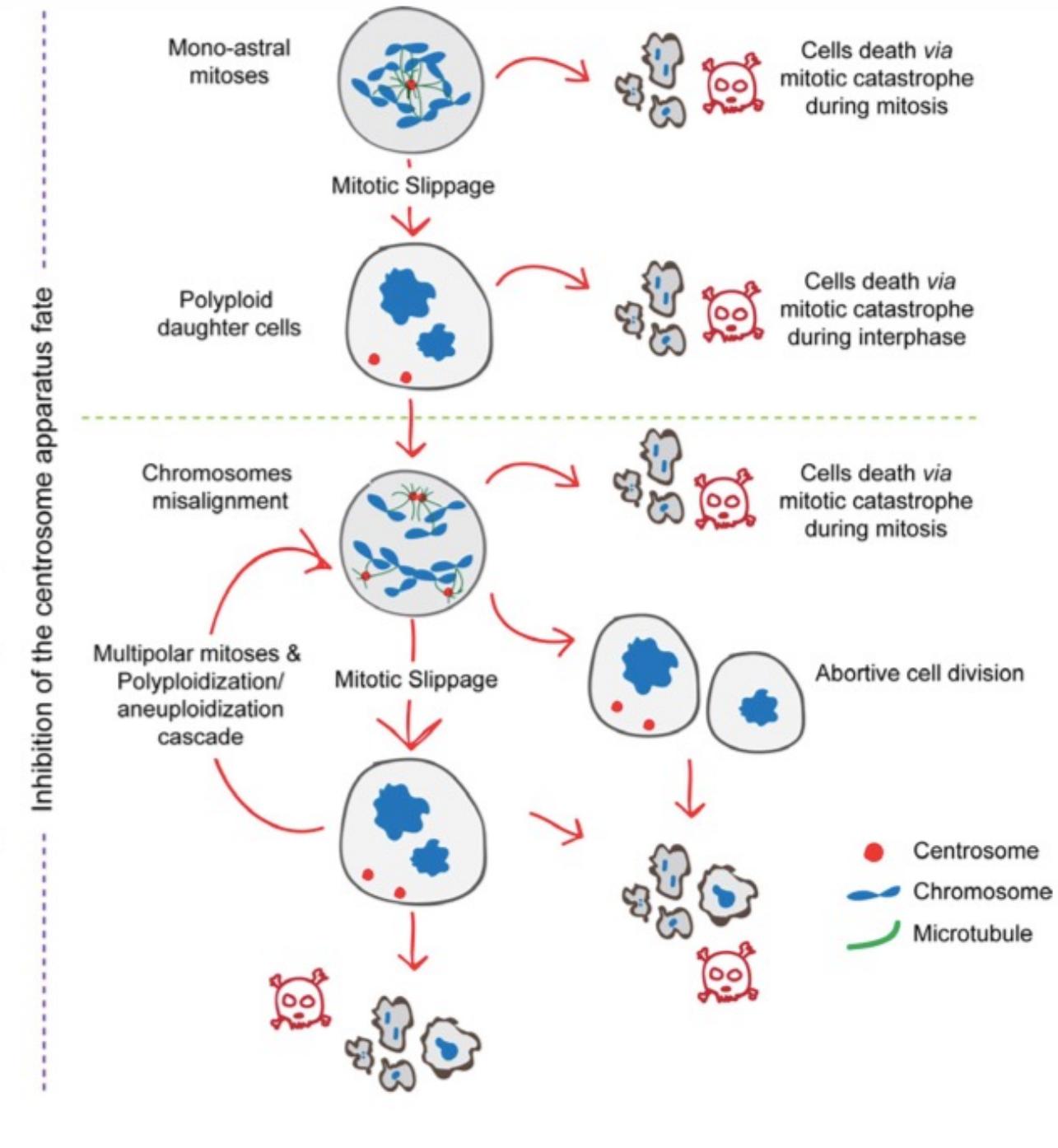


**F**



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



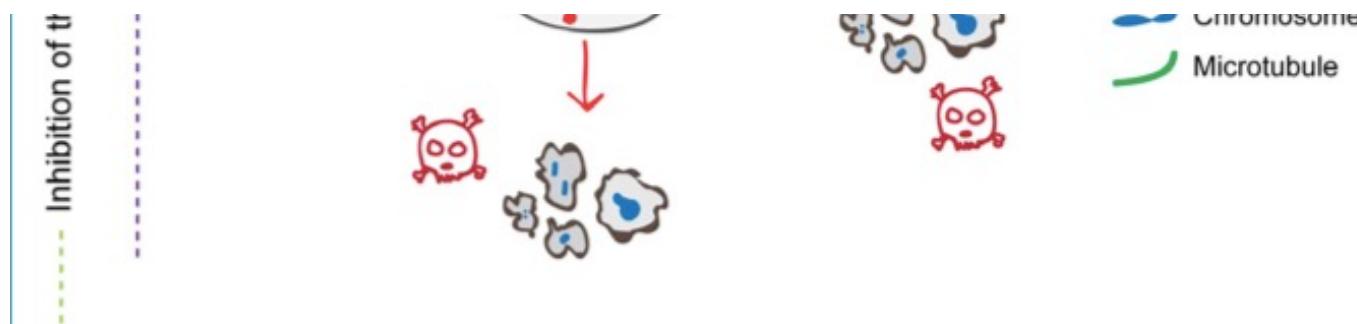
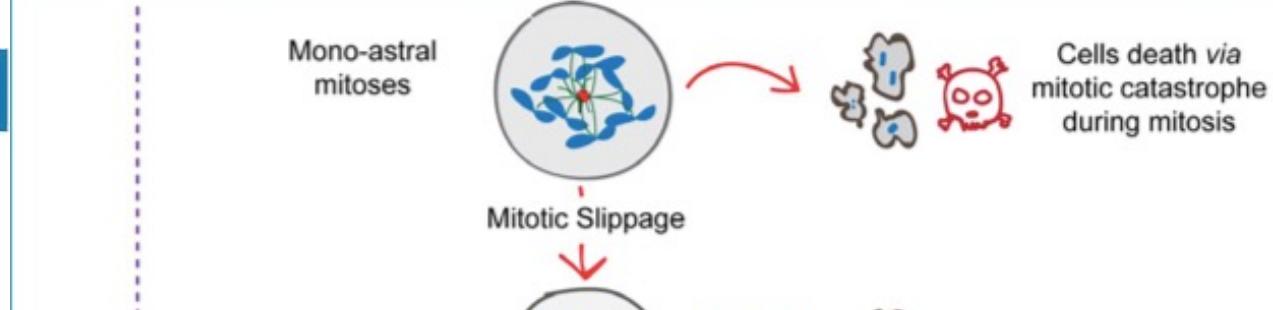


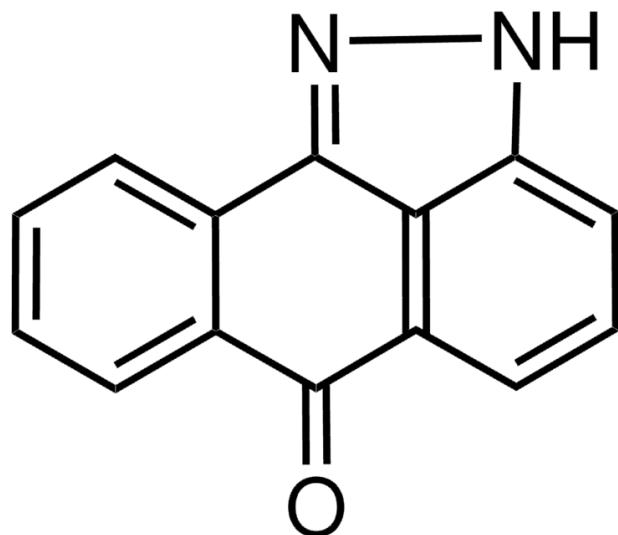


## Mitotic Spindle as Therapeutic Target for Tetraploid Cancer Cells

 Mohamed Jemaà

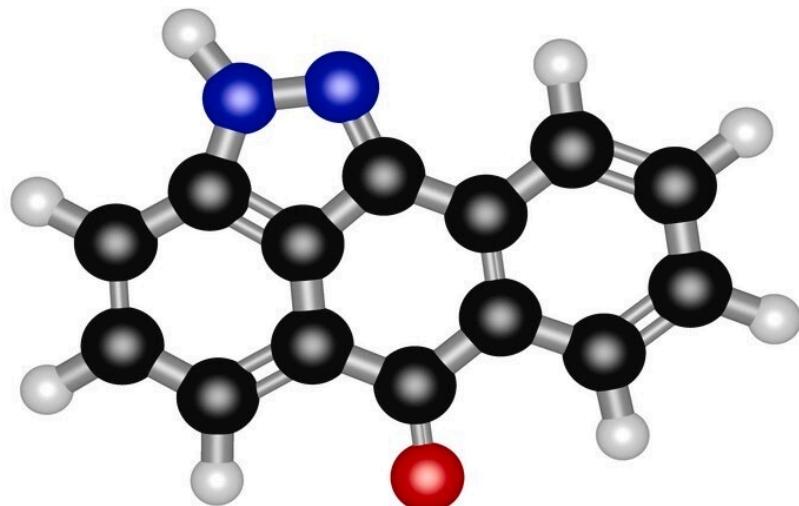
Department of Laboratory Medicine, Translational Cancer Research, Faculty of Medicine, Lund University, Sweden





SP600125

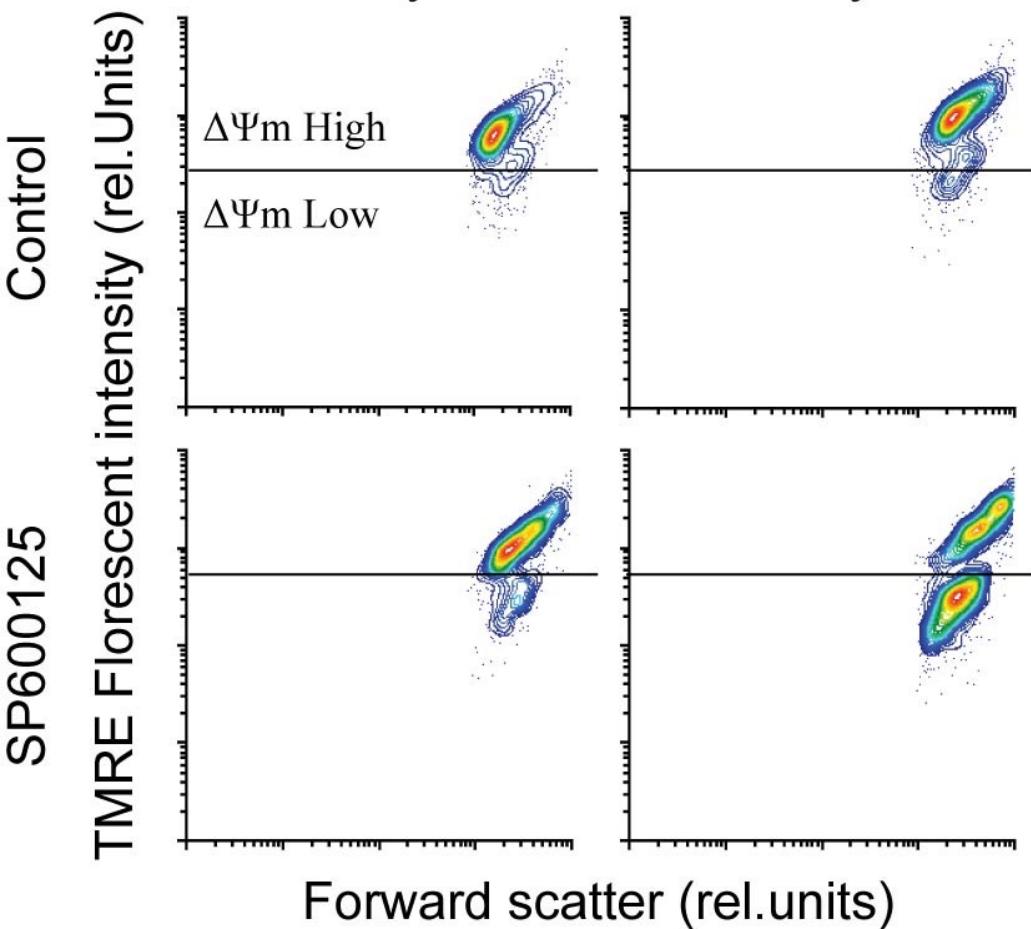
Inhibiteur de Kinases



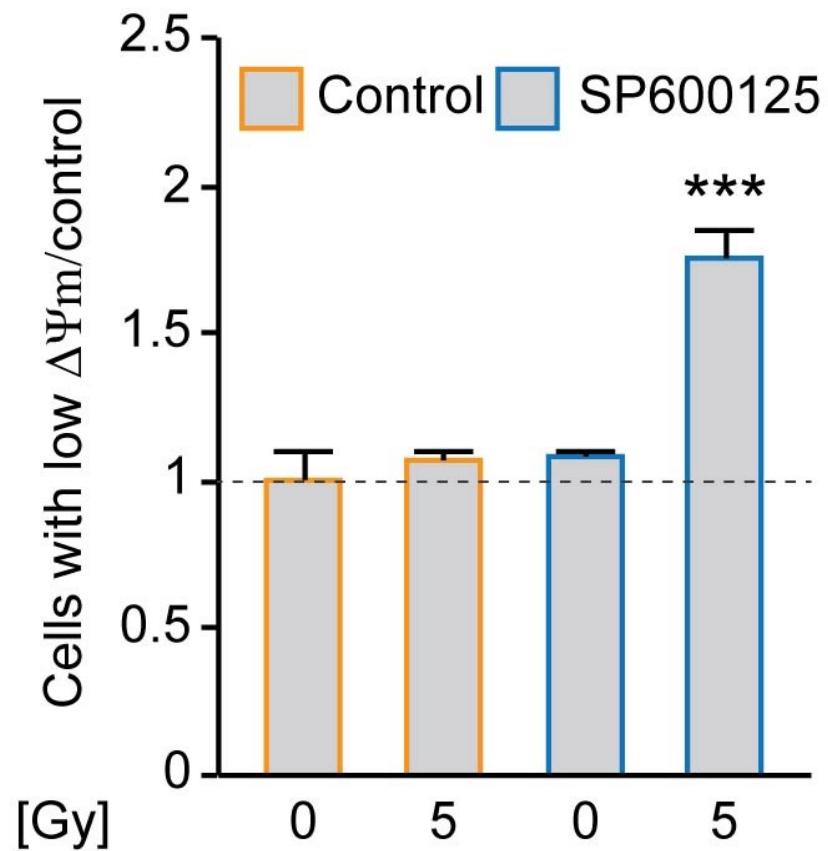
# SP600125 rétablit la sensibilité des cellules tétraploïdes irradiées



**A**



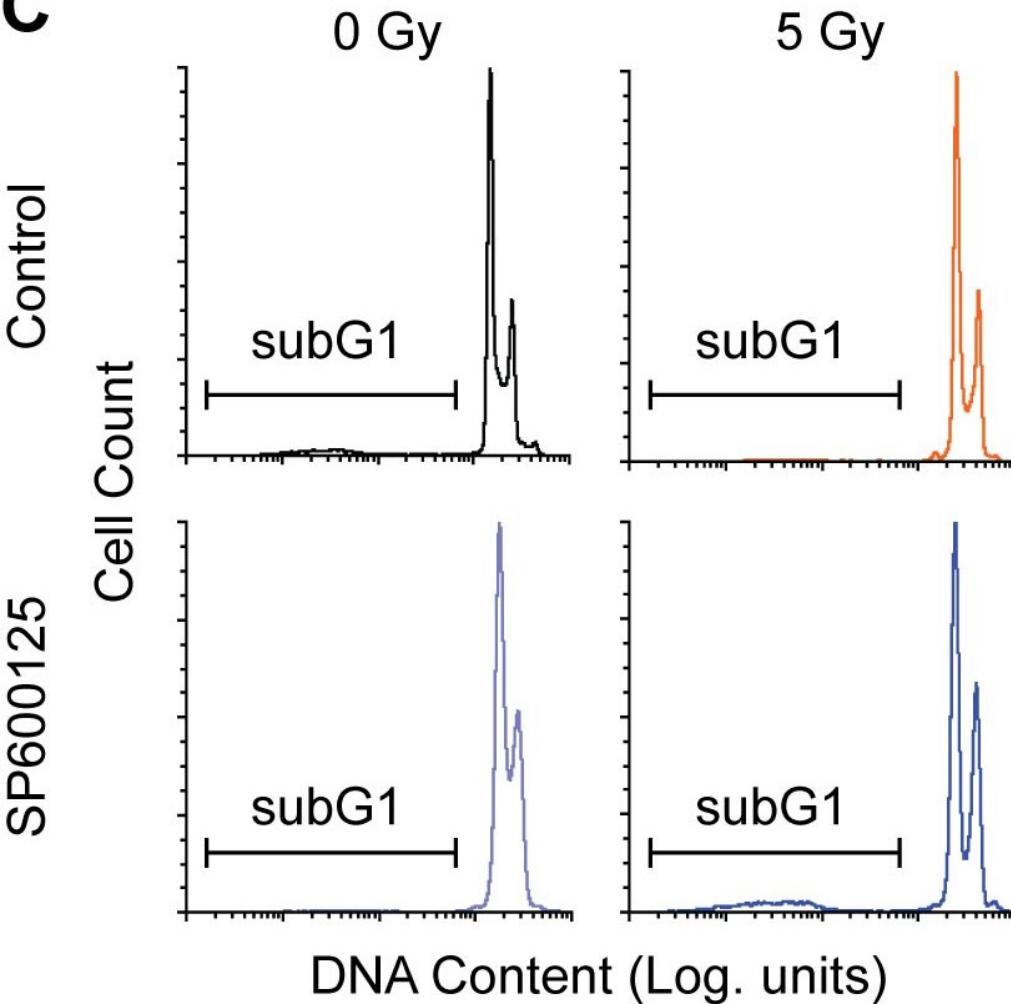
**B**



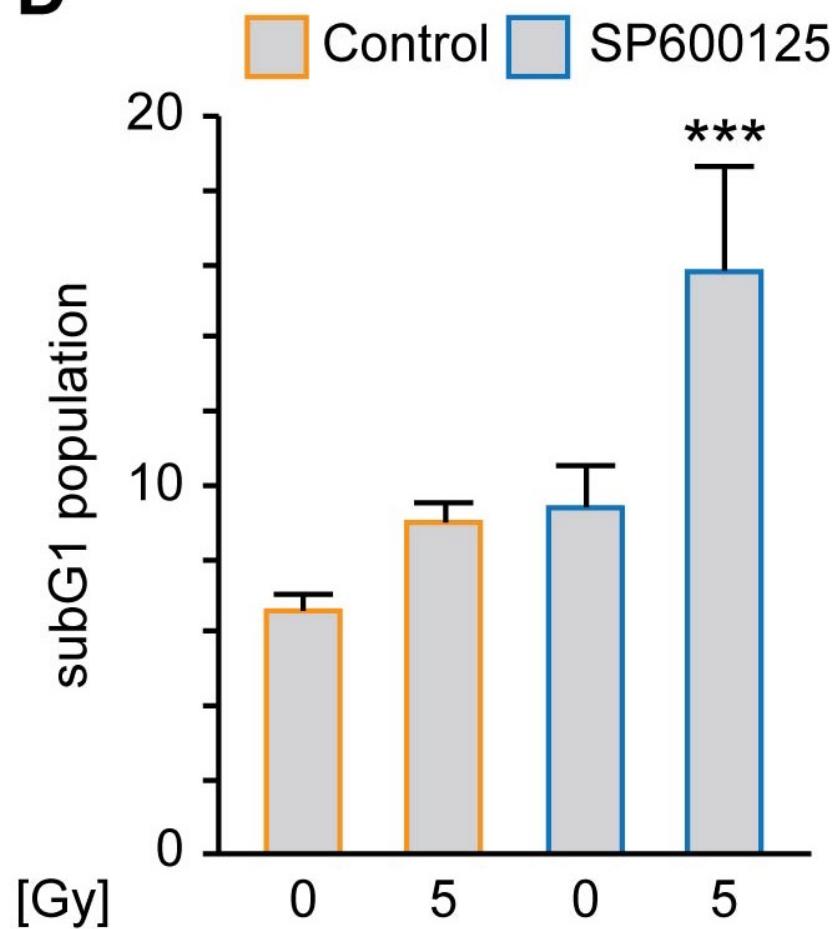
SP600125 rétablit la sensibilité des cellules tétraploïdes irradiées



C



D





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



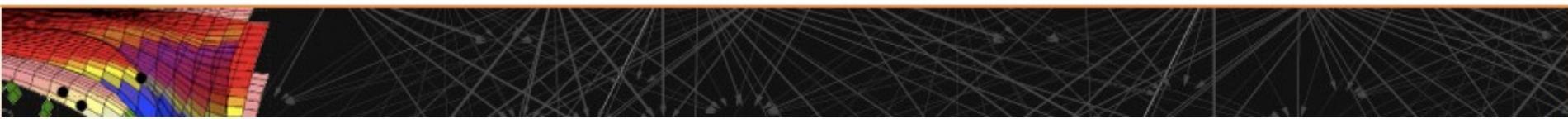
Library of Integrated  
Network-based  
Cellular Signatures

HMS LINCS  
DATABASE

PUBLICATIONS

DATA  
EXPLORATION

SOFTWARE



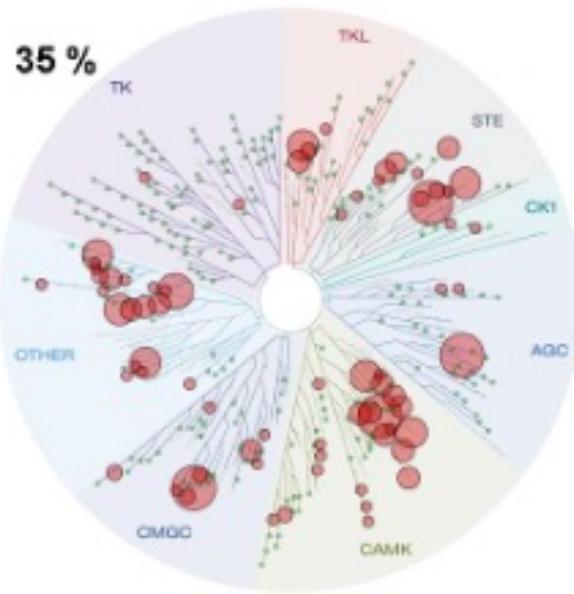
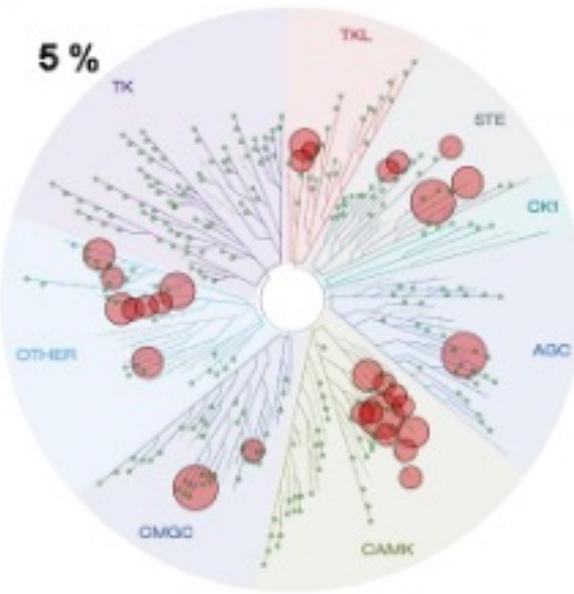
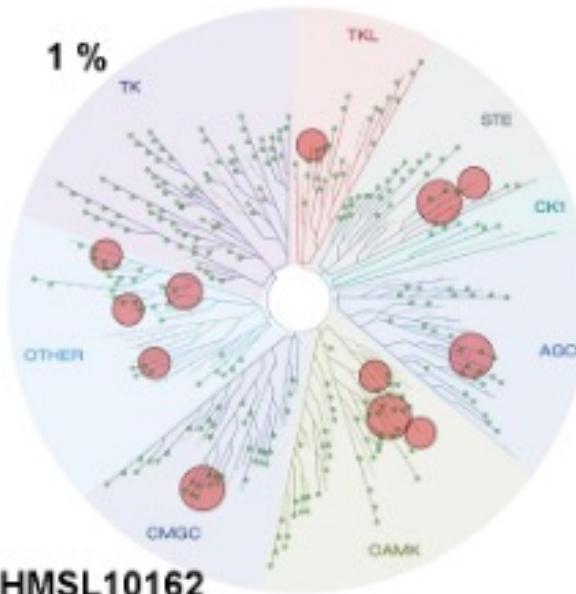
## KINOMEscan data

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

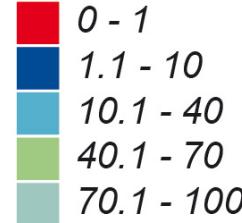
Limite à 1% d'inhibition

A

SP600125

Kinases

Residual kinase activity at 10  $\mu$ M (% of control)



B

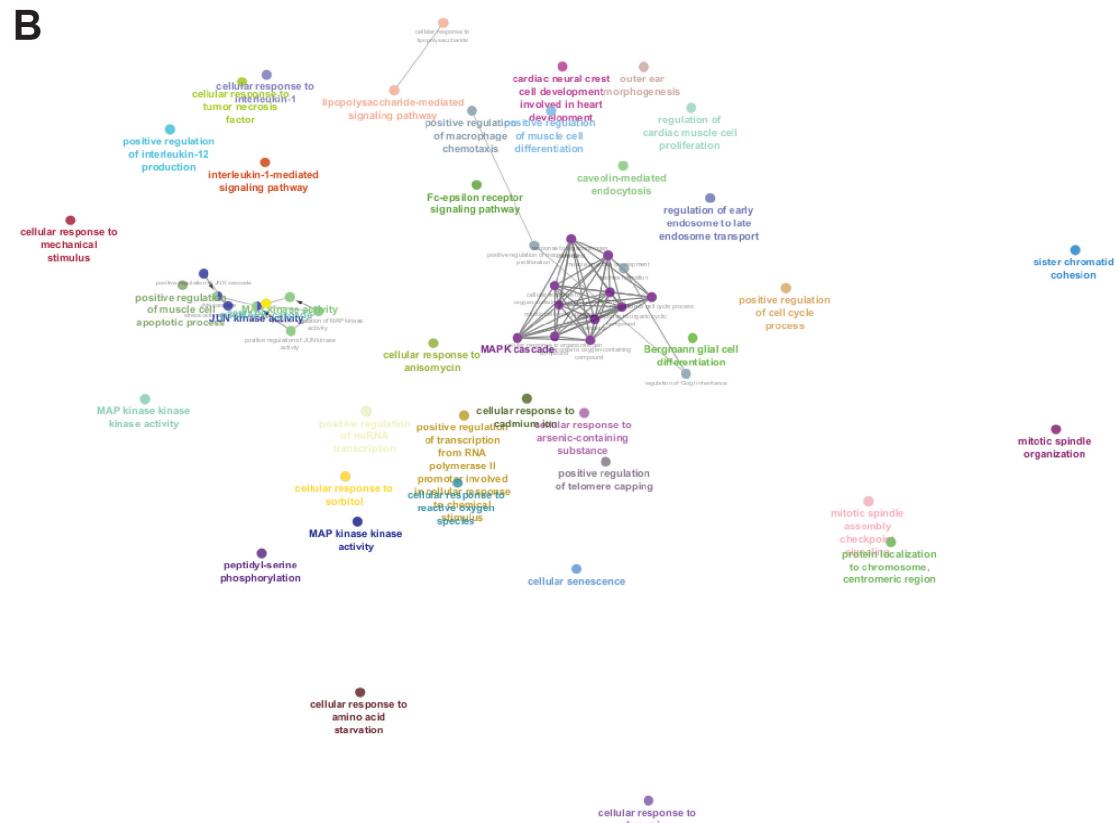
Kinases	Residual activity
ANKK1	1.0
BIKE	0.6
IKKA	0.1
JNK1	0.0
MP2K3	0.7
MP2K4	0.0
MKNK2	0.0
MYLK	0.7
PLK4	0.7
RPS6KA4	0.0
MYLK4	0.3
TTK	1.0



Nesrine Kerkeni

FIGURE 4

# BIOINFORMATICS



Nouha Setti Boubakr

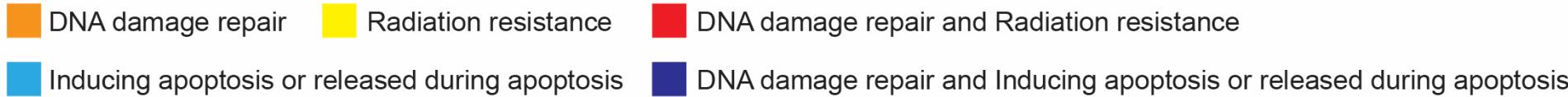
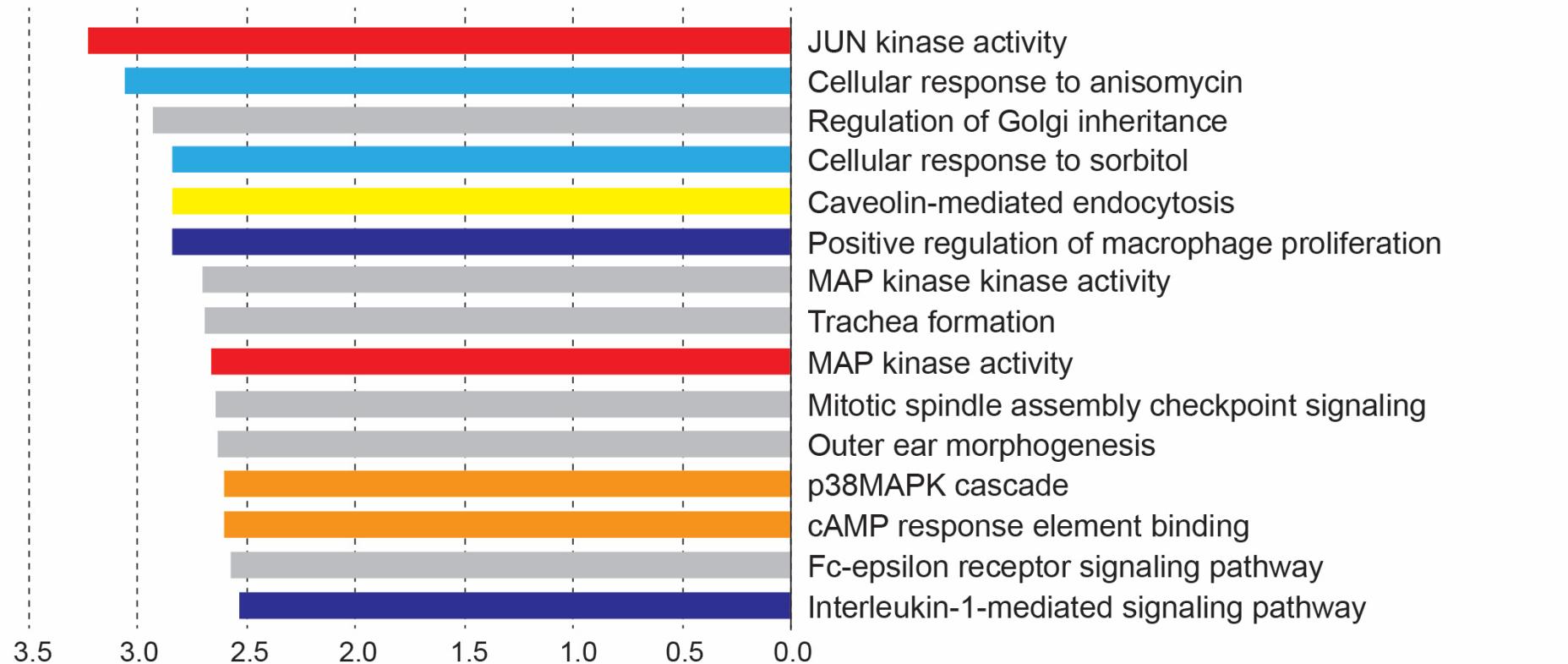
## SUPPLEMENTARY FIGURE 1

# BIOINFORMATICS

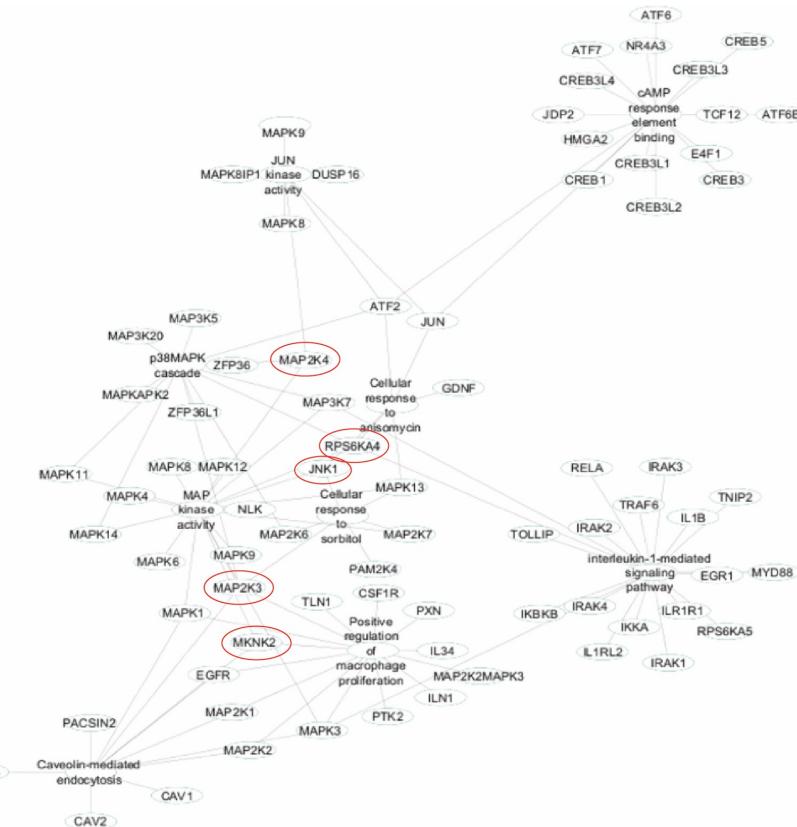


A

## Top 15 ranked GO terms



# BIOINFORMATICS



La voie la plus impliquée  
était la **voie d'activité de la kinase JUN** et  
plus précisément (**JNK1**)

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

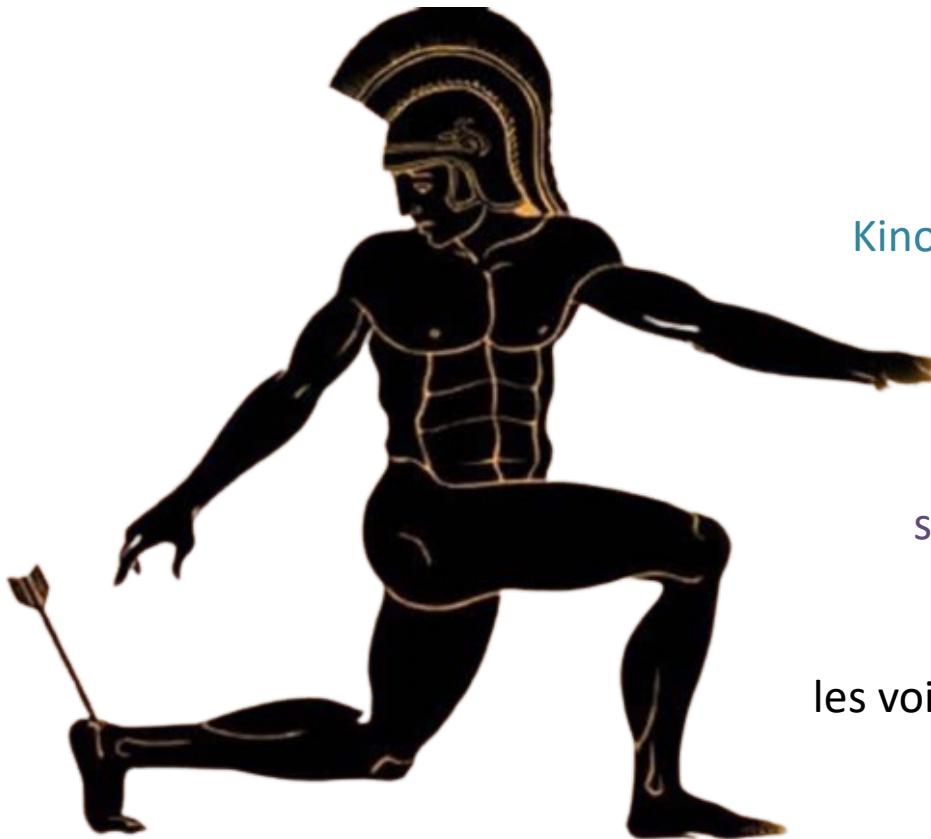
Kinome assay pour identifier les kinases ciblées par le traitement  
Une 10 aine de kinases

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 impliquée et l'inhibition de JNK



Article

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

Mohamed Jemaà <sup>1,2,3,\*</sup>, Nouha Setti Boubaker <sup>4,5</sup>, Nesrine Kerkeni <sup>1</sup> and Stephan M. Huber <sup>6,\*</sup>,<sup>†</sup>

<sup>1</sup> Human Genetics Laboratory LR99ES10, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia

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

<sup>3</sup> Department of Biology, Faculty of Sciences of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis 2092, Tunisia

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

<sup>5</sup> Theranostic Biomarkers Laboratory, Faculty of Medicine of Tunis, University Tunis El Manar, Tunis 2092, Tunisia

<sup>6</sup> 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

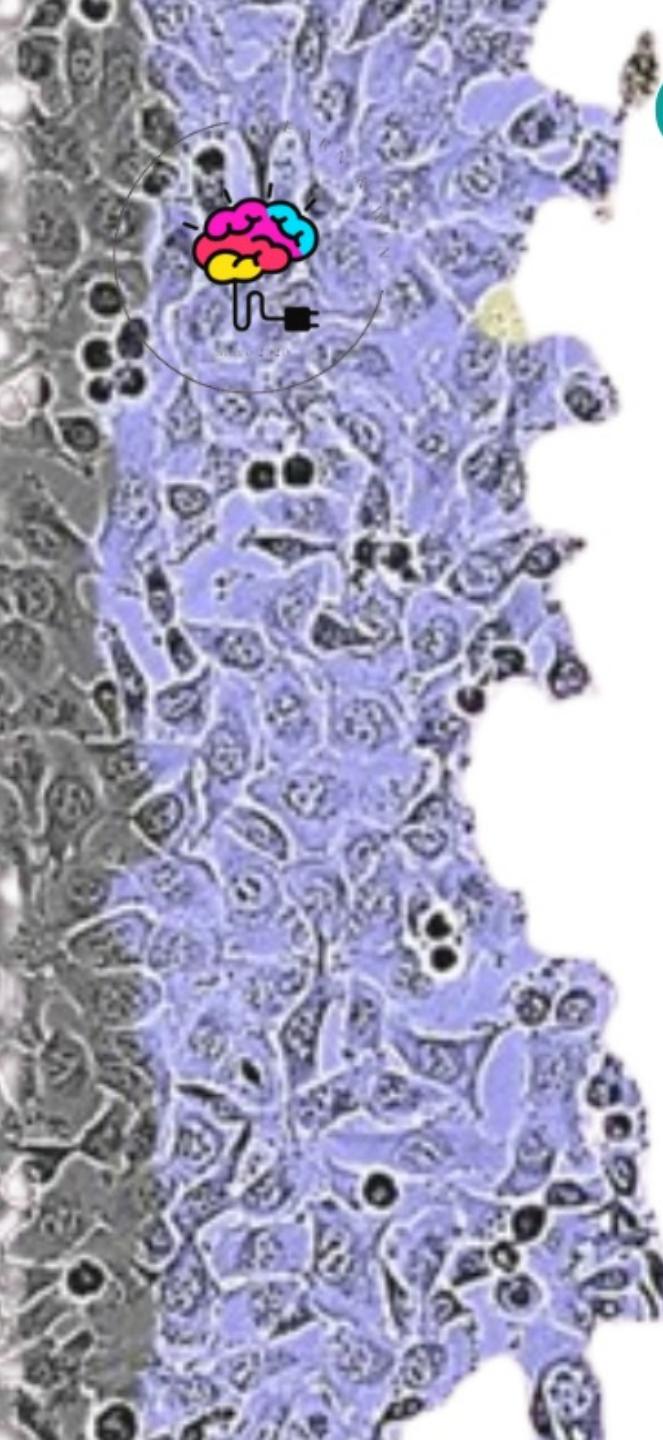
Klinik für Radioonkologie



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

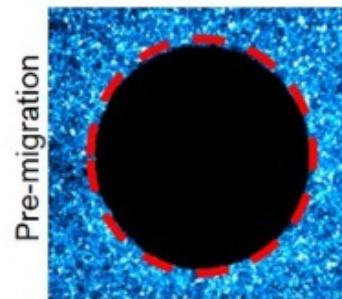
International Speakers

Hand-on Workshops

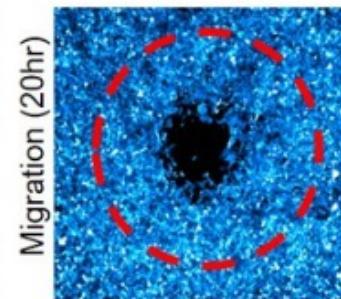
2D and 3D migration assays

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

Cells Cultured on Oris™ Cell Migration Assays

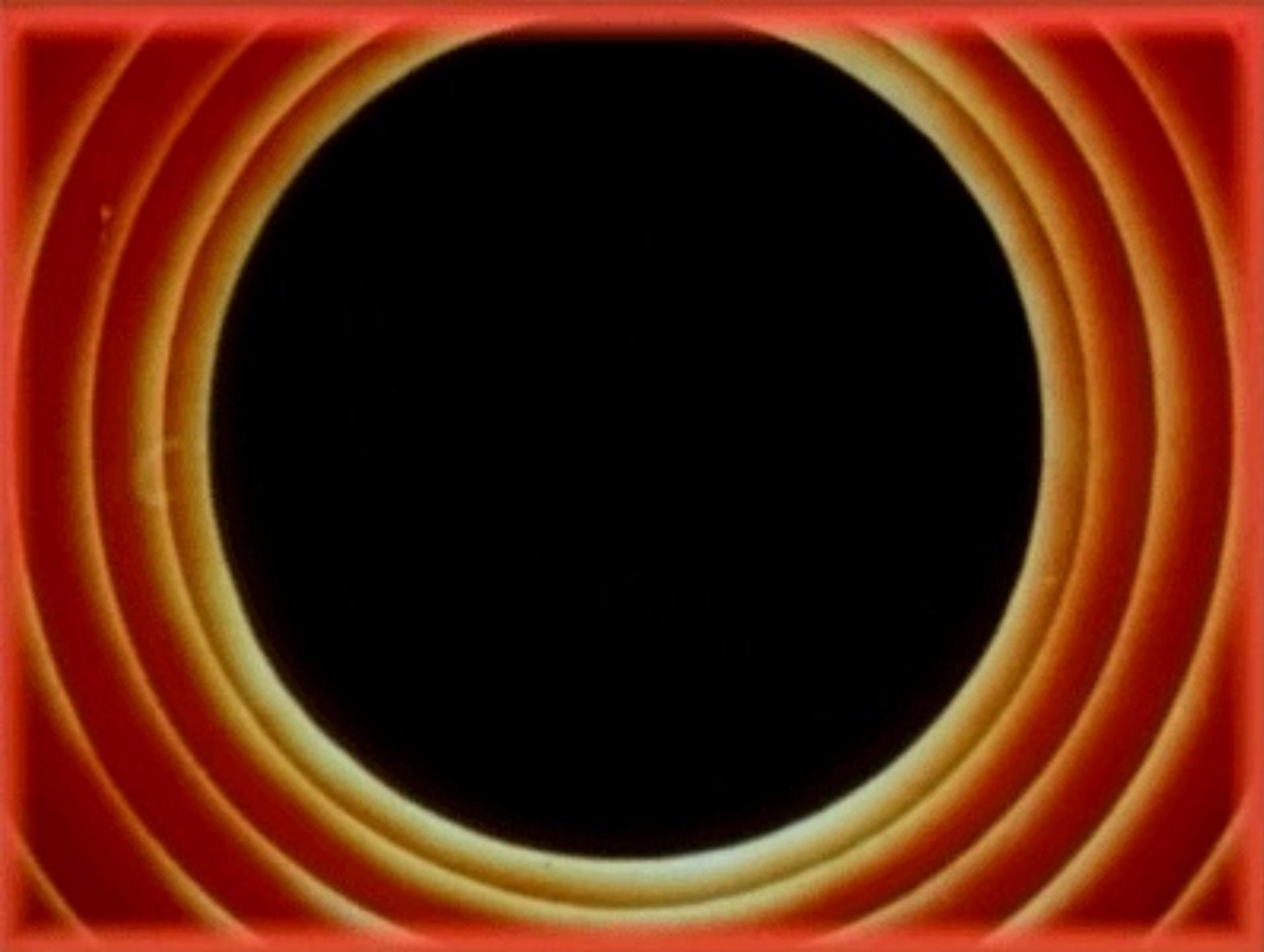


Pre-migration

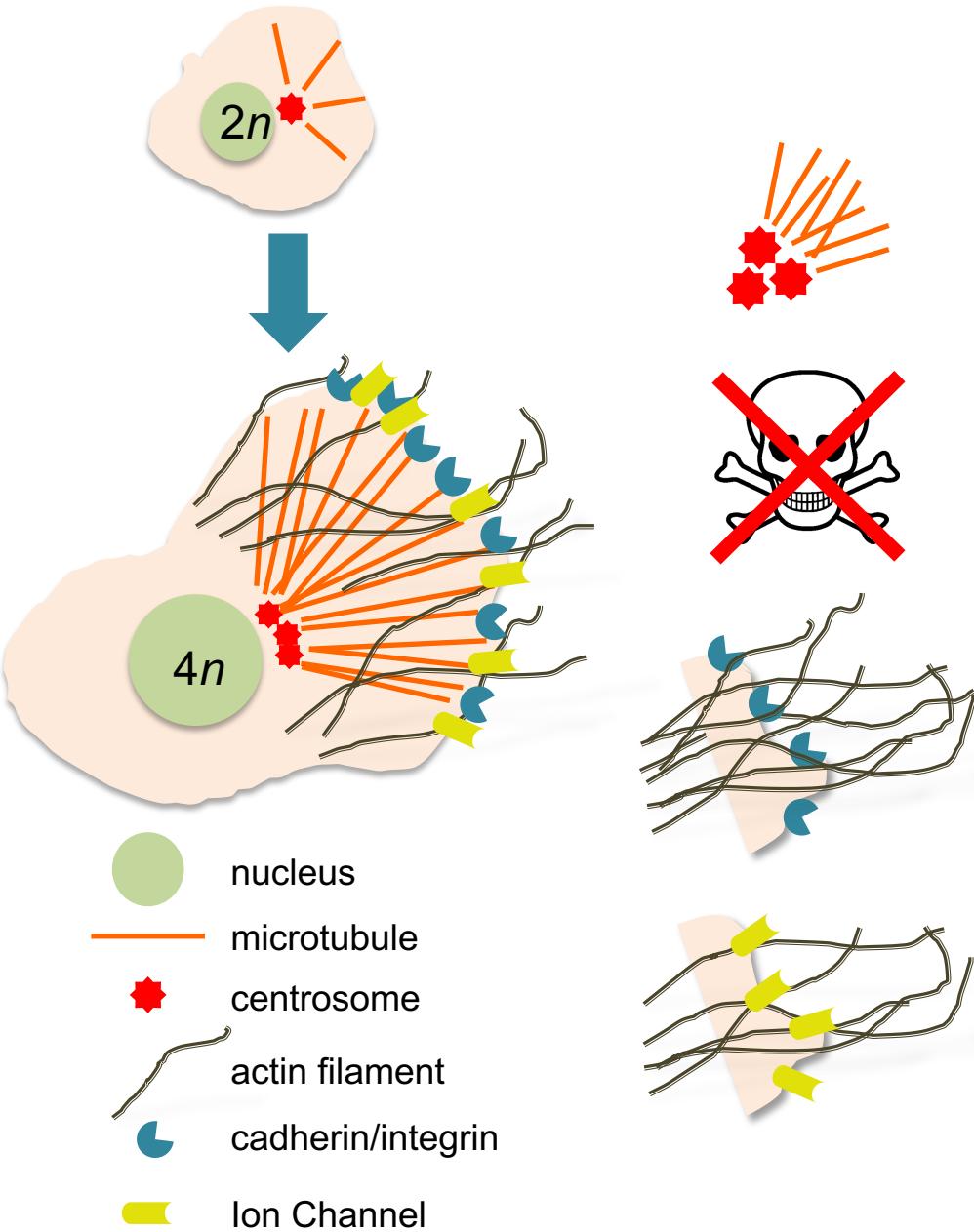


Migration (20hr)





# 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?