

REIMS

5 & 6 JUIN 2025

Congrès

SECTION 28

du CoNRS

Pharmacologie,

Ingénierie et technologies pour la santé,

Imagerie biomédicale

CONFÉRENCIERS INVITÉS : Sébastien LACROIX-DESMAZES/Lucie PELLISSIER (Médaille de Bronze 2022 du CNRS)/Jean-François AUBRY/Patricia ROUSSELLE (Médaille de l'Innovation 2023 du CNRS)/Didier LETOURNEUR/Gérard LIGER-BELAIR/Florence GAZEAU (Médaille d'Argent 2024 du CNRS)/Eddy PASQUIER (Médaille de Bronze 2020 du CNRS)/Ali MAZIZ (Médaille de Bronze 2024 du CNRS)/Laetitia DAVIDOVIC



UNIVERSITÉ
DE REIMS
CHAMPAGNE-ARDENNE

 LABEX ICST 
ION CHANNEL SCIENCE AND THERAPEUTICS



JANVIER
LABS



OPTICS life

MR SOLUTIONS

BIO SPACE
LAB



CHU DE REIMS

Institut Godinot
unicancer Reims en Champagne

GENEPEP
PEPTIDE & PROTEIN SYNTHESIS

SFBMEc

SYNERGIE⁴
BRUKER

VILBER

Table of contents

Oral Presentations	9
Plenary Lectures	9
Immunogenicity of protein therapeutics - the case of factor VIII neutralising antibodies in hemophilia A, Sébastien Lacroix-Desmazes	9
Bioproduction and engineering of extracellular vesicles for precision therapy, Florence Gazeau	10
PHARMACOLOGIE ET IDENTIFICATION DE CIBLES	11
Invited Lectures	12
Targeting selectively oxytocin receptor signalling efficiently improves social interaction in <i>Fmr1</i> KO mice, Lucie Pellissier	12
Short Talks	13
A metabolically resistant spexin analogue, LIT-01-144, induces potent non-opioid peripheral antinociception in persistent pain via activation of GALR2, Frédéric Simonin	13
TAX2 peptide as a first-in-class TSP-1/CD47 antagonist: from pharmacological validation to therapeutic application in oncology, Marion Etiennot	14
Tryptophan metabolism: a therapeutic target for Rheumatoid Arthritis, Julia Halper	15

Contrôle spatio-temporel de la génération de dommages oxydatifs à l'ADN, Yvan Canitrot	16
IMAGERIE BIOMEDICALE	17
Invited Lectures	18
Monitoring and guidance of deep brain therapy, Jean-Francois Aubry . . .	18
Short Talks	19
Caractérisation des modifications de l'homéostasie thalamique dans l'épilepsie focale par IRM du sodium et IRM fonctionnelle à 7T, Haast Roy	19
Virtual histology of Alzheimer's Disease through synchrotron-based X-ray phase-contrast tomography, Fabien Chauveau	20
Optimisation de la transmission parallèle pour l'IRM 7T de la moelle épinière avec des acquisitions plus rapides et une résolution spatiale plus élevée, Aurelien Destruel	21
INNOVATION ET VALORISATION INDUSTRIELLE	22
Invited Lectures	23
Research at the crossroads of regenerative medicine and extracellular matrix: A focal point for innovative skin repair strategies, Patricia Rousselle	23
LVTS, Paris From idea to industrial and clinical transfer : sharing experiences, Didier Letourneur	24
Short Talk	25
Nanobit tau biosensors bring new insights into the molecular events triggering alzheimer's disease, Erika Cecon	25
OUTILS INNOVANTS ET MEDECINE PERSONNALISEE	26
Invited Lectures	27

Using existing drugs to reveal actionable vulnerabilities in refractory cancers, Eddy Pasquier	27
Short Talks	28
Des nanozéolithes pour cibler le glioblastome, Clément Anfray	28
Nanochâînes magnétiques : flotte dynamique et obéissante qui déstructure les biofilms bactériens et sensibilise les bactéries résistantes à la méticilline, Jelena Kolosnjaj-Tabi	29
Investigating proton vs. x-ray brain radiotherapy on radiation-induced lymphopenia, Samuel Valable	30
INGENIERIE ET TECHNOLOGIES POUR LA SANTE	31
Invited Lectures	32
Electronics and the brain: soft organic materials bridge the gap, Ali Maziz	32
Short Talks	33
Generating non-genetically-modified CAR-like NK cells, Martin Villalba	33
Confined bioprinting in inflatable bioreactor: toward the sterile bioproduction of tissues and organs, Christophe Marquette	34
Caractérisation <i>in vitro</i> des adipocytes associés au cancer par spectroscopie de diffusion Raman : intérêt des méthodes d'inférence de trajectoire pour l'analyse des données Raman à l'échelle de la gouttelette lipidique, Olivier Piot	35
BIOETHERAPIES ET VECTORISATION	36
Invited Lectures	37
Microbiota, microbial metabolites and autism spectrum disorders : the case of <i>p</i> -cresol, Laetitia Davidovic	37
Short Talks	38

Discovery of a pan anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody with highly efficient infected cell killing capacity for novel immunotherapeutic approaches, Mireia Pelegrin	38
Sublingual vaccination: mucosal immunity and delivery systems, Claire Monge	39
Le développement des traitement cliniques basés sur l'électroperméabilisation des cellules, Lluís M. Mir	40
Poster Presentations	41
PHARMACOLOGIE ET IDENTIFICATION DE CIBLES	42
A Humanized In Vitro Lung Model for Tuberculosis: Integrating Alveolar Macrophage-Like Cells and Pulmonary Epithelium for Drug Discovery, Caio Cesar Barbosa Bomfim <i>et al.</i>	43
Deciphering the Structure/Activity relationship of ECM molecules: key role of multi-scale modeling and imaging approaches, Stéphanie Baud <i>et al.</i>	44
Multivariate screening and automated clustering of macrophage immunoreactome to nanoparticles and photothermal therapy, Sonia Becharef <i>et al.</i>	45
Inhibition of neuraminidase-1 sialidase activity by interfering peptides impairs insulin receptor activity in vitro and glucose homeostasis in vivo, Kevin Toussaint <i>et al.</i>	46
Deciphering invadopodia formation processes in melanoma cells, Yamina Boukenadel <i>et al.</i>	47
FTIR and biochemical characterisation of glycosaminoglycans (GAGs) content in ovarian cancer cells and their secretome, Elise Vincent <i>et al.</i>	48
FTIR characterisation of chondroitin sulfate E (CS-E) di-, tetra-, and hexasaccharide derivatives and their biotinylated or reduced conjugates, Elise Vincent <i>et al.</i>	49
Extracellular vesicles derived from ovarian cancer cell lines discriminated by biochemical and Fourier transform infrared spectroscopy approaches, Lefkothea Pantazi <i>et al.</i>	50

L'expression de LRP1 dans des fibroblastes et dans des CAF module différentiellement les fonctions des cellules endothéliales par des signaux paracrines et par le remodelage de la matrice extracellulaire, Julie Martin <i>et al.</i>	51
Evaluation de l'impact du vieillissement du collagène de type I sur la prolifération cellulaire et l'efficacité des thérapies ciblées dans des modèles in vitro et in vivo de mélanome muté BRAFV600E, Laetitia Florent <i>et al.</i>	52
Compréhension et ciblage thérapeutique des mécanismes de plasticité cellulaire pro-régénératifs dans le contexte de la fibrose pulmonaire, Marine Gautier-Isola <i>et al.</i>	53
Influence des peptides d'élastine sur la modification du flux autophagique des cellules musculaires lisses artérielles : nouvelles cibles thérapeutiques ?, Sabrina Haddou <i>et al.</i>	54
Characterization and purification of hypertrophied hepatic stellate cells and their association with liver fibrosis, Marion Heckmann <i>et al.</i>	55
Identification and validation of promising factors to mimic the tear film and promote corneal epithelium healing, Daphné Blanchard-Gros <i>et al.</i>	56
LRP-1 acts as a critical modulator of Triple-Negative Breast Cancer Development, Maxence Mocquery-Corre <i>et al.</i>	57
Identification de nanobodies ciblant le récepteur 5-HT7 : caractérisation moléculaire et intérêt thérapeutique, Ana Novak <i>et al.</i>	58
Emoquine-1: une molécule hybride efficace contre les parasites Plasmodium multirésistants, y compris les parasites résistants aux artémisinines à l'état de quiescence, Lucie Paloque <i>et al.</i>	59
The interaction network of the small leucine-rich proteoglycans, Romain Rivet <i>et al.</i>	60
Ciblage sélectif de TSP-1/CD47 : une opportunité thérapeutique innovante contre la thrombose, Gaëlle Rousselet <i>et al.</i>	61
Identification de cibles thérapeutiques dans le cancer par profilage moléculaire et analyse prédictive des dynamiques de réponse pharmacologique de cellules vivantes, Jérémie Roux	62

Collagen IV-derived peptides inhibit colorectal cancer development, Vivien Paturel <i>et al.</i>	63
A FGFR3 decoy receptor attenuates lung fibroblast-to-myofibroblast transition and pulmonary fibrosis, Célia Scribe <i>et al.</i>	64
Development of functional carbon dots against dental infections, Océane Seivert <i>et al.</i>	65
IMAGERIE BIOMEDICALE	66
Evaluation and modelling of vascular microstructures evolution during normal and pathological aging using synchrotron X-ray three-dimensional microtomogra- phy, Sébastien Almagro <i>et al.</i>	67
Optimisation de la transmission parallèle pour l'IRM 7T de la moelle épinière avec des acquisitions plus rapides et une résolution spatiale plus élevée, Aurelien Destruel	68
INNOVATION ET VALORISATION INDUSTRIELLE	69
Innovative Approaches to Diagnose and Treat Collagen Deposition in Fibrotic Disorders, Laura Chastagnier <i>et al.</i>	70
OUTILS INNOVANTS ET MEDECINE PERSONNALISEE	71
Toward diagnostic and therapeutic biomarkers: Immunometabolic profiling of Myeloid-Derived Suppressor Cells in clinical contexts, Jessica Bettinger <i>et al.</i> . .	72
Développement de systèmes d'administration de médicaments à base de protéines utilisant des microparticules de CaCO ₃ , Lara Biny <i>et al.</i>	73
Transmission of Alzheimer's disease pathology in primates induce cerebral tran- scriptomic changes and cognitive impairments, Léo Dupuis <i>et al.</i>	74
Antibody functionalized lipoprotein complexes (LPC) including a repolarizing drug for the targeted therapy of atherosclerosis, Mathilde Ragues <i>et al.</i>	75
Development of vascularized liver-on-a-chip models for biomedical applications, Do- minique Baran <i>et al.</i>	76

Deciphering the 3D Architecture of Invadopodia through STORM Super-Resolution Microscopy, Rana Abdallah	78
Impact de la carbamylation du collagène sur la modulation phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires, Lucile Cadoret <i>et al.</i>	79
Apprentissage supervisé d'images spectrales infrarouge pour le diagnostic des différents sous-types de cancer du sein, Hayat El Tahech <i>et al.</i>	80
A tissue-engineered human skin model to monitor arboviral cutaneous infections introduced by live mosquitoes, Benjamin Voisin <i>et al.</i>	81
Reconstruction de la zone de jonction cartilage/os pour favoriser l'intégration du greffon en site lésionnel ostéochondral, Laurent Grossin <i>et al.</i>	82
Extracellular vesicles and miRNAs in saliva: a promising tool for concussion biomarker discovery, Malik Kahli <i>et al.</i>	83
Cytotoxic effects of doxorubicin on cancer cells and macrophages depend on the microcarrier structure rigidity, Daria Kalenichenko <i>et al.</i>	84
Etude du comportement des tissus articulaires et des produits d'ingénierie tissulaire du cartilage en contact avec le polydiméthylsiloxane, Nicolas Potier <i>et al.</i>	85
High glucose exposure drives intestinal barrier dysfunction by altering its morphological, structural and functional properties, Nolwenn Dubois <i>et al.</i>	86
Modèles imprimés de matrices extracellulaires synthétiques, Ianis Drobecq <i>et al.</i>	87

BIOETHERAPIES ET VECTORISATION

88

Evaluation du rôle des récepteurs aux LDL dans le ciblage indirecte les cellules cancéreuses par imagerie Raman, Almar Al Assaad <i>et al.</i>	89
Optimization of extracellular vesicles-based therapy in the treatment of ischemic stroke, Ons Ben Hadj Hassen <i>et al.</i>	90
Recherche thérapeutique dans les dysferlinopathies: Prorès de la thérapie génique avec une stratégie de mini-gène, Alizée Dangréaux <i>et al.</i>	91

Towards protection against Alzheimer's disease thanks to pseudo-prion-based therapy, Marina Célestine <i>et al.</i>	92
Author Index	93

Oral Presentations

Plenary Lectures

Immunogenicity of protein therapeutics - the case of factor VIII neutralising antibodies in hemophilia A

Sébastien Lacroix-Desmazes^{*1}

¹ Centre de recherche des Cordeliers, Team “Immunopathology and therapeutic immunointervention”, Paris.

Replacement therapy using protein-based drugs can sometimes lead to the development of anti-drug antibodies, including neutralizing antibodies. This is particularly true for patients with hemophilia A, an X-linked bleeding disorder caused by insufficient levels of functional coagulation factor VIII (FVIII). Intravenous administration of therapeutic FVIII to prevent or treat bleeding episodes triggers the development of neutralizing anti-FVIII IgG antibodies—commonly known as “FVIII inhibitors”—in up to 30% of patients. The presence of FVIII inhibitors renders further use of therapeutic FVIII ineffective, complicating patient management and significantly impacting quality of life. Over the past two decades, research has focused on understanding why therapeutic FVIII is immunogenic. Genetic factors are the primary contributors to the development of FVIII inhibitors. These include the specific mutations causing hemophilia (such as intron inversions, large gene deletions, or nonsense and missense mutations), the patient’s HLA haplotype, and the presence of single nucleotide polymorphisms in the promoter regions of immune-related genes like $\text{TNF-}\alpha$, IL-10, and CTLA-4. However, many patients with these genetic risk factors do not develop inhibitors after FVIII treatment, highlighting the importance of non-genetic risk factors. This presentation will explore current understanding of the mechanisms driving the anti-FVIII immune response. We will examine various proposed risk factors, including structural and functional properties of the FVIII protein itself and inflammatory signals associated with the bleeding phenotype. A shift in the current paradigm of FVIII immunogenicity will be introduced. In addition, we will describe innovative strategies aimed at inducing immune tolerance to therapeutic FVIII—at least as demonstrated in preclinical models of hemophilia A. Finally, we will consider whether insights gained from studying FVIII can be applied to other protein-based therapeutics.

^{*}Speaker

Bioproduction and engineering of extracellular vesicles for precision therapy

Florence Gazeau^{*1}

¹ LMSC.

^{*}Speaker

PHARMACOLOGIE ET IDENTIFICATION DE CIBLES

Invited Lectures

Targeting selectively oxytocin receptor signalling efficiently improves social interaction in *Fmr1* KO mice

Caroline Gora^{1,#}, Nicolas Azzopardi^{1,#}, Emilia Caire¹, Lucile drobecq¹, Emmanuel Pecnard¹, Patrick Schnider², Pascale David-Pierson³, Romain Yvinec^{1,4}, Christophe Grundschober⁵, Lucie P. Pellissier^{*1}

#authors contributed equally

¹ INRAE, CNRS, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France

² Roche Pharma Research and Early Development, Therapeutic Modalities, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland

³ Roche Pharma Research and Early Development, Pharmaceutical Science, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland

⁴ Université Paris-Saclay, Inria, Centre Inria de Saclay, 91120, Palaiseau, France

⁵ Roche Pharma Research and Early Development, Neuroscience Discovery, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland

No drugs targeting the core social features of autism spectrum disorder (ASD) have been approved. Although clinical trials with oxytocin (OT) and vasopressin (AVP) have yielded mixed results, targeting their receptors remains one of the most promising pharmacological strategies for addressing social impairments in ASD. This study aims to identify which receptors and signalling pathways within this family can sustainably improve social impairments. We used dose-response and kinetic analyses, along with mathematical modelling, to evaluate OT, AVP, their homologs, and novel synthetic ligands on G protein coupling, β -arrestins recruitment, and internalisation of mouse oxytocin (OTR) and vasopressin (V1A, V1B, V2) receptors in Neuro-2a cells. We tested acute and subchronic administration of OTR agonists and the novel V1A receptor antagonist, alongside OT and AVP, for their effects on social interaction in *Fmr1* KO mice, a model exhibiting ASD-like features. While OT, AVP and most compounds were non-selective across the four receptors, the OTR agonists TGOT or RO6958375 and the V1A antagonist RO6893074 were selective. RO6958375 enhanced social interactions in *Fmr1* KO mice while showing no side effects in wild-type mice. In contrast, OT, AVP, TGOT or RO6893074 exhibited limited efficacy in *Fmr1* KO mice. Selective OTR agonists, unlike OT and AVP, improved social impairments in *Fmr1* KO mice. These findings highlight the necessity for developing highly selective OTR G α_q -biased agonists to achieve clinical outcomes in ASD.

*Speaker

Short Talks

A metabolically resistant spexin analogue, LIT-01-144, induces potent non-opioid peripheral antinociception in persistent pain via activation of GALR2

Yann Berthomé ¹, Glenn Marie Le Coz ², Valérie Utard ², Qiuxiang Gu ²,
Rosine Fellmann-Clauss ², Nathalie Petit-Demoulière ², Sridevi
Ramanoudjame ¹, Lucie Esteouille ¹, François Daubeuf ³, Patrick Gizzi ³,
Stéphanie Riché ¹, Xavier Leroy ⁴, Dominique Bonnet ¹, Frédéric Simonin^{*2}

¹ Laboratoire d'Innovation Thérapeutique – Université de Strasbourg, Institut de Chimie – CNRS
Chimie, Centre National de la Recherche Scientifique

² Biotechnologie et signalisation cellulaire – Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche
Scientifique

³ Plate-forme de chimie biologique intégrative de Strasbourg – Université de Strasbourg, Centre
National de la Recherche Scientifique

⁴ Ankyo – CNRS

Chronic pain affects a significant proportion of the population, with substantial clinical and socioeconomic burdens. Current management largely relies on opioids, which pose risks of dependence and misuse, underscoring the need for alternative therapies. Galanin receptors (GALR1–3) are implicated in pain modulation, but their specific roles remain unclear due to a lack of selective ligands. Recent discoveries identified spexin, a peptide that selectively activates GALR2 and GALR3, offering a novel way to develop pharmacological tools that selectively target these two receptor subtypes. In this study, a modified spexin analog, LIT-01-144, was designed by attaching a fluorocarbon chain to enhance metabolic stability without altering receptor selectivity. In vitro, LIT-01-144 demonstrated high potency toward GALR2 and GALR3 and poor activity at GALR1. Pharmacokinetic studies in mice showed that LIT-01-144 has a significantly longer plasma half-life than native spexin and does not cross the blood-brain barrier. In vivo, LIT-01-144 exhibited potent antinociceptive effects at much lower doses than spexin when administered intracerebroventricularly. While systemic administration had no effect in naïve mice, LIT-01-144 significantly alleviated pain in a model of persistent inflammation induced by CFA. This antinociceptive effect was mediated through GALR2 rather than GALR3 and was independent of opioid pathways. In situ hybridization revealed increased GALR2 expression in dorsal root ganglia of inflamed mice. These results highlight GALR2 as a promising peripheral target for non-opioid pain therapies and establish LIT-01-144 as a valuable pharmacological tool for investigating GALR2-mediated nociception.

*Speaker

TAX2 peptide as a first-in-class TSP-1/CD47 antagonist: from pharmacological validation to therapeutic application in oncology

Marion Etiennot^{*1}, Aubéri Henry¹, Mariem Ghoula¹, Sonia Poli², Stéphane Dedieu³, Albin Jeanne¹, Aurélie Moniot¹

¹ Apmonia Therapeutics – Apmonia Therapeutics, Reims, France

² Poli Consulting

³ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

Thrombospondin-1 (TSP-1) is a matricellular glycoprotein overexpressed in various malignancies, for which it acts a key regulator of angiogenesis and immune evasion. Its interaction with CD47 receptor modulates critical pathways within the tumor microenvironment, making the TSP-1/CD47 axis an attractive therapeutic target. TAX2, a 12-amino acid cyclic peptide, has been engineered to selectively bind TSP-1 and disrupt its interaction with CD47 without interfering with CD47/SIRP α (Don't eat-me) signal. This design differentiates TAX2 from conventional CD47-targeting strategies, which often lead to hematologic toxicity. In multiple *in vivo* studies of syngeneic and xenograft mouse models, TAX2 peptide demonstrated efficacy in reducing tumor growth by promoting immune cell infiltration and impairing angiogenesis. In recent *in vitro* studies, TAX2's plasma stability and affinity of binding to TSP-1 across multiple species, including Human, mouse, rat and dog has been confirmed. Biodistribution studies in ovarian tumor-bearing mice revealed that TAX2 is preferentially distributed in TSP-1-expressing tissues and tumors. Pharmacokinetic studies performed in mice, rats and dogs demonstrated rapid plasma clearance and dose-dependent animal exposure with increasing TAX2 peptide doses. Comprehensive safety profiling including off-target screening across a panel of 44 human proteins and cytokine release assays in human whole blood, confirmed no off-target interaction of TAX2 and lack of unintended immunogenicity. In addition, toxicology studies conducted in rats and dogs showed well-tolerated dosing regimens of TAX2 with NOAEL values of 400 mg/kg and 100 mg/kg, respectively. Predictive simulation based on preclinical pharmacokinetic data estimated a pharmacologically active dose in Humans between 9 and 33 mg/kg. These findings collectively support the development of TAX2 as a first-in-class TSP-1/CD47 antagonist for the treatment of advanced solid tumors. With a favorable efficacy and safety profile, TAX2 is now advancing toward Phase 1/2a clinical trials to evaluate its potential in oncology therapeutic indications.

^{*}Speaker

Tryptophan metabolism: a therapeutic target for Rheumatoid Arthritis

Marie Millard^{1,2}, Julia Halper^{*1,2,3}, Ahmad Haidar Ahmad⁴, Giovanna Orianne^{5,6}, Anne Aucouturier^{5,6}, Jean-Yves Jouzeau¹, Pascal Reboul¹, Philippe Langella⁵, Harry Sokol^{4,7}, David Moulin^{1,7}

¹ Ingénierie Moléculaire, Cellulaire et Physiopathologie – Université de Lorraine, Centre National de la Recherche Scientifique

² These authors contributed equally. – CNRS

³ Arthritis R&D, Neuilly-sur-Seine – CNRS

⁴ Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP – Centre de Recherche Inserm

⁵ MICrobiologie de l'ALImentation au Service de la Santé – AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement : UMR1319

⁶ FHU Paris Center for Microbiome Medicine – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Sorbonne Université

⁷ contributed equally – CNRS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of the musculoskeletal system, affecting up to 540.000 patients in France. Despite recent advances, therapeutic options fail in up to 25% of patients or induce significant side effects due to immunosuppression. Therefore, novel concepts are urgently needed.

Tryptophan metabolism is an emerging player in regulating chronic inflammation. We have recently demonstrated alterations in the kynurenine pathway of Tryptophan metabolism in a RA cohort. We observed inverse correlations of disease activity markers, pro-inflammatory cytokines and quality-of-life score with Kynurenic acid (KA) and Quinolinic acid (QA) between treatment naïve RA patients and healthy subjects. KA and QA are two important metabolites with reported opposite effects. Based on these results, we hypothesized that correcting the altered tryptophan metabolism by substituting the enzyme catalyzing the production of KA on the expense of QA might have therapeutic effects in RA. Administration of the enzyme in murine models of RA potently reduced arthritis severity, as confirmed by oedema swelling measure and histology. Moreover, inflammatory fibroblast-like synoviocytes (FLS), importantly involved in the joint destruction observed in RA, displayed divergent cytokine responses, proliferative features and metabolic demands upon treatment with KA or QA.

Current investigations aim to decipher a mechanism of action in the immune cell populations involved in the development and progression of RA, among other things, by using a murine knock-out model of the enzyme. Altogether, our preclinical and clinical data indicate that alterations in the Tryptophan metabolism play an active role in the pathogenesis of RA and could be considered as a new therapeutic avenue.

*Speaker

Contrôle spatio-temporel de la génération de dommages oxydatifs à l'ADN

Yvan Canitrot^{*1}, Luana Cintori, Valérie Bergoglio, Catherine Chailleux²,
Didier Trouche

¹ CBI, MCD UMR CNRS 5077 – CNRS : UMR5077

² LBCMCP – CNRS, CNRS : UMR5088

Parce que nous vivons dans un environnement aérobie nos cellules subissent constamment une exposition aux espèces réactives de l'oxygène (ROS) à l'origine d'un stress oxydatif. Il existe une variété de pathologies associées à la génération de ROS telles que les maladies neuro-dégénératives, le vieillissement, l'inflammation, le cancer, Ce stress oxydatif provoque de nombreuses et diverses lésions sur l'ADN. Il est donc important de comprendre où ces dommages sont générés sur le génome et comment ils sont gérés et réparés. Afin d'étudier cette problématique de façon précise nous avons créé un système cellulaire original qui permet un contrôle spatio-temporel de la génération de ROS. En utilisant le système CRISPR nous avons fusionné à une Cas9 inactive une protéine liant un chromophore. Ainsi, à l'aide de guidesARN et lors de l'illumination des cellules nous sommes en mesure de générer des dommages oxydatifs à des endroits précis du génome. A l'aide de ce système cellulaire innovant nous avons observé que la transcription de certains gènes est directement dépendante de la présence de dommages oxydatifs au niveau de leur promoteur. Nous étudions également si l'efficacité et la fidélité de réparation des dommages oxydatifs dépendent de leur localisation génomique ainsi que l'influence du paysage chromatinien sur leur gestion. Est-il modifié par ou en réponse aux dommages oxydatifs de l'ADN?

*Speaker

IMAGERIE BIOMEDICALE

Monitoring and guidance of deep brain therapy

Jean-Francois Aubry^{*1}

¹ Physics for Medicine Paris, INSERM U1273, CNRS UMR 8063, ESPCI Paris, Paris Science Lettres University (PSL), Paris, France

Ultrasonic brain therapy has long been hampered by the defocusing effect of the skull bone. We will show how biomedical imaging of the skull bone can be used to feed numerical simulations and predict the impact of the skull bone on ultrasound beams. We will then show how the ultrasound beam can be shaped in order to compensate the effect of the skull and to refocus at the intended target with a millimetric precision. It will be presented how ultrasound can induce either thermal or mechanical effects and that both effects can be monitored separately. Finally, we will present two clinical implementations of this technology: (i) MR-guided thermal thalamotomy for the treatment of essential tremor and (ii) neuronavigated neurostimulation for the treatment of drug resistant severe depression.

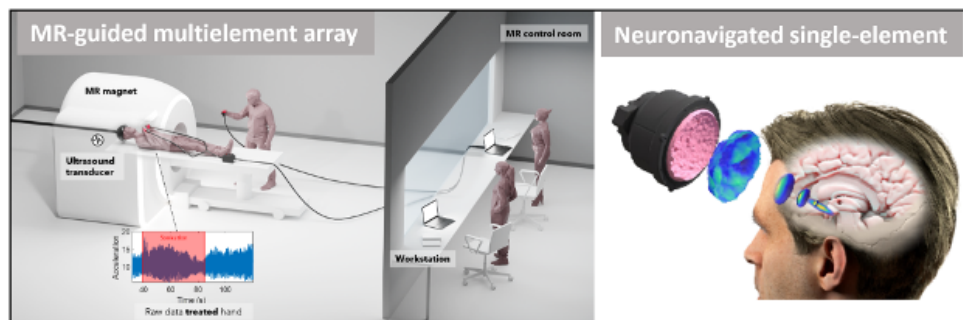


Figure 1: Left: MR-guided system (from [1]); Right: neuronavigated system (from [2])
(1)

[1] T. Bancel et al., " Sustained reduction of Essential Tremor with low-power non-thermal transcranial focused ultrasound stimulations in humans ", Brain Stimul. Basic Transl. Clin. Res. Neuromodulation, vol. 0, no 0, Art. no 0, mai 2024, doi: 10.1016/j.brs.2024.05.003.

[2] D. Attali et al., " Deep transcranial ultrasound stimulation using personalized acoustic metamaterials improves treatment-resistant depression in humans ", Brain Stimulat., vol. 18, no 3, p. 1004-1014, mai 2025, doi: 10.1016/j.brs.2025.04.018.

^{*}Speaker

Caractérisation des modifications de l'homéostasie thalamique dans l'épilepsie focale par IRM du sodium et IRM fonctionnelle à 7T

Haast Roy^{*1}, Julia Makhalova^{1,2}, Mohamed Mounir El Mendili¹, Lucas Gauer¹, Jean-Philippe Ranjeva¹, Wafaa Zaaraoui¹, Fabrice Bartolomei^{2,3}, Maxime Guye¹

¹ CRMBM-CEMEREM UMR 7339 – Aix Marseille Université, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Centre National de la Recherche Scientifique

² Service d'Epileptologie et de Rythmologie Cérébrale – Aix Marseille Université, Hôpital de la Timone [CHU - APMH]

³ Institut de Neurosciences des Systèmes – Aix Marseille Université, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Le thalamus est impliqué dans l'épilepsie focale, avec des altérations rapportées en neuroimagerie et en SEEG (1-3). L'IRM du sodium, qui renseigne sur l'état énergétique neuronal et la viabilité cellulaire, a révélé des perturbations de l'homéostasie du sodium dans les régions corticales hautement épileptogènes (4). Nous explorons ici les variations du sodium dans le thalamus et leur relation avec sa structure et sa fonction dans l'épilepsie focale temporale (TLE) et extratemporale (nTLE).

Nous avons réalisé une cartographie multiparamétrique à 7 Tesla chez 18 TLE (31±10 ans, 8 hommes), 11 nTLE (33±14 ans, 7 hommes) et 21 témoins (38±15 ans, 10 hommes). Le volume, T1, fALFF (fractional amplitude low frequency fluctuations), ainsi que les moyennes corrigées du TSC (concentration totale en sodium) et de f (fraction courte), ajustées pour l'âge, le sexe, l'hémisphère et l'eTIV, ont été calculés pour les deux thalami et leurs segments postérieur, latéral et médial.

Le TSC thalamique était augmenté chez les TLE et nTLE ($p < .05$), parallèlement à une diminution bilatérale du volume ($p < .001$) et f était principalement altéré dans le segment latéral des deux groupes de patients ($p < .05$). De plus, les analyses de médiation ont révélé un effet indirect significatif ($p < .05$) d'une augmentation de f thalamique sur la diminution du volume via une réduction du fALFF.

Nos analyses apportent un premier aperçu des variations du TSC et de f selon les segments thalamiques et les groupes de patients. Dans l'ensemble, les altérations de l'homéostasie sodique dans le thalamus concordent avec la dégénérescence tissulaire et la baisse du fALFF, suggérant un lien avec l'intégrité structurelle (5) et fonctionnelle du tissu.

(1) Pizzo et al. *Neurology* (2021); (2) Guye et al. *Brain* (2006); (3) Keller et al. *Epilepsia* (2014); (4) Azilinson et al. *HBM* (2022); (5) Haast et al. *HBM* (2023).

*Speaker

Virtual histology of Alzheimer’s Disease through synchrotron-based X-ray phase-contrast tomography

Fabien Chauveau*¹

¹ Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, INSERM, Lyon –
CNRS : UMR5292, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM

While numerous transgenic mouse strains have been produced to model the formation of amyloid- β ($A\beta$) plaques in the brain, efficient methods for whole-brain 3D analysis of $A\beta$ deposits have to be validated and standardized. Moreover, routine immunohistochemistry performed on brain slices precludes any shape analysis of $A\beta$ plaques, or require complex procedures for serial acquisition and reconstruction (1). We here introduce and show the potential of **X-ray phase-contrast tomography (XPCT)**, performed under coherent synchrotron light source, to visualize $A\beta$ deposits in intact, fixed brains of transgenic animals. Performed in several Alzheimer mouse strains, the proposed workflow enabled hippocampus-wide detection and 3D morphometric analysis of $A\beta$ plaques at an isotropic pixel size of $6.5\ \mu\text{m}$ (2). Furthermore, using complementary synchrotron techniques, namely i) Fourier-transform infrared microspectroscopy (μFTIR) to quantify the proportion of β -sheets in the plaques, and ii) X-ray fluorescence microspectroscopy (μXRF) to assess metal quantities in the plaques, we show that XPCT contrast is mainly driven by the level and spatial distribution of metal entrapment (3). XPCT virtual histology could thus become instrumental in quantifying the 3D spreading and the morphological impact of seeding when studying prion-like properties of $A\beta$ aggregates in animal models of Alzheimer’s disease.

References

- (1) J. D. Whitesell, et al. J. Comp. Neurol. (2019), 527(13), 2122–2145.
- (2) M. Chourrout et al. Biomed Opt Express. (2022), 13(3):1640-1653.
- (3) M. Chourrout, et al. Acta Biomater. (2023), 170:260-272.

*Speaker

Optimisation de la transmission parallèle pour l'IRM 7T de la moelle épinière avec des acquisitions plus rapides et une résolution spatiale plus élevée

Charles Betemps^{1,2}, Joseph Brégeat³, Vincent Gras³, Virginie Callot^{1,2}, Aurelien Destruel^{*1,2}

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France – Aix-Marseille Université - AMU, CNRS

² APMH, Hôpital Universitaire Timone, CEMEREM, Marseille, France – Hôpital de la Timone [CHU - APMH]

³ Paris-Saclay University, CEA, CNRS, BAOBAB, Neurospin, Gif-sur-yvette, France – NeuroSpin-CEA

Contexte : L'IRM de la moelle épinière à ultra-haut champ (≥ 7 T) représente un défi à cause de son petit diamètre (~ 1 cm) et des inhomogénéités du champ radiofréquence (RF). Une résolution spatiale de $0,2 \times 0,2$ mm² dans le plan axial est visée pour visualiser des structures et anomalies non visibles en IRM clinique. La transmission parallèle (pTx), récemment implémentée dans la moelle épinière pour homogénéiser le signal, pourrait être utilisée pour " zoomer " sur la moelle épinière en annulant le signal à l'extérieur de la région d'intérêt (ROI), ce qui est requis pour empêcher la dégradation de la qualité d'image. Dans cette étude, cette méthode de réduction du champ de vue (rFOV) est développée, visant à atteindre une haute résolution spatiale dans un temps d'acquisition clinique (~ 10 min), ou à réduire ce temps en maintenant la résolution.

Matériels et Méthodes : Les impulsions radiofréquences pTx ont été optimisées pour le rFOV pour une séquence 3D écho-de-gradient sur fantôme à 7T. Une résolution initiale de $0,78 \times 0,78 \times 2,5$ mm³ et un FOV de $184 \times 200 \times 240$ mm³ ont été choisis pour une acquisition ~ 10 min. Le rFOV a ensuite été utilisé pour augmenter la résolution ou pour réduire le temps d'acquisition en diminuant le FOV à $80 \times 80 \times 200$ mm³.

Résultats : La méthode rFOV permet de réduire l'excitation en dehors de la ROI, ce qui a permis d'obtenir une résolution de $0,2 \times 0,2$ mm² en moins de 10 minutes. Cette méthode a également permis de réduire le TA de 60% en maintenant la résolution.

Conclusion : Cette méthode sera prochainement évaluée in vivo, et pourra rendre possible l'imagerie 3D à très hautes résolutions (pour visualiser des petites lésions médullaires, par exemple) sans augmentation du temps d'acquisition. De plus, l'accélération de séquences pourra améliorer le confort des patients et réduire les artefacts de mouvement.

*Speaker

INNOVATION ET VALORISATION INDUSTRIELLE

Research at the crossroads of regenerative medicine and extracellular matrix: A focal point for innovative skin repair strategies

Patricia Rousselle*¹

¹ Laboratoire de Biologie Tissulaire et ingénierie Thérapeutique - UMR 5305 – CNRS - Université Lyon

1

The extracellular matrix (ECM) is a complex assembly of hundreds of proteins that form the architectural structure of multicellular organisms. It is the non-cellular component found in all tissues and organs. It not only provides an essential physical scaffold for the cellular components, but also sets crucial biochemical and biomechanical signals required for tissue morphogenesis, differentiation, homeostasis and repair. Basement membranes are sheet-like extracellular matrices that surround most tissues and organs in the extracellular space. These structures play as well an important role in tissue morphogenesis and maintenance and are important for cellular behaviors such as cell migration and cell signaling. Initial insights into the role of the ECM were extended by the discovery that the growth of most human cells, including skin cells, depends on cellular adhesion to the ECM through a mechanism known as anchorage dependence. This supported the notion that the ECM plays an important role in tissue activity and wound healing. It is now known that the ECM not only anchors cells, but is also an active and complex tissue component that can influence cell survival, proliferation and function. Because of their ability to alter cellular properties in a healing wound, ECM components are attractive targets for the emerging clinical use of bioactive dressings, artificial tissues and topical wound treatments. We will describe few examples that demonstrate the importance of the epidermal basement membrane ECM proteins in skin homeostasis and their potential to inspire therapeutic strategies in skin healing.

*Speaker

From idea to industrial and clinical transfer : sharing experiences

Didier Letourneur*¹

¹ INSERM 1148, LVTS, X. Bichat Hospital, Université Paris Cité, Université Sorbonne Paris Nord, Paris

Biomaterials play a crucial role in a wide range of medical applications—from cardiovascular and orthopedic interventions to dental, ophthalmologic, dermatologic, and cosmetic procedures. Initially, biomaterials were developed to serve as simple mechanical replacements for missing body parts, such as limbs. However, with advances in materials science, their function has significantly expanded. Many modern biomaterials now incorporate drug delivery systems—such as active stents—and are increasingly designed with biological integration in mind. This evolution has led to their growing role in tissue engineering and molecular imaging, where the boundaries between biology, chemistry, engineering, and medicine are becoming ever more interconnected.

In this presentation, I will share three examples of clinical and industrial translation from our own research:

1. An expansible aortic ring with over 10 years of follow-up in more than 2,000 patients worldwide;
2. A polysaccharide-based imaging system currently in Phase II clinical trials for thrombus targeting;
3. A 3D porous polysaccharide scaffold recently approved for clinical trials as a bone substitute in dental repair.

In addition, I will highlight emerging research directions, including organ-on-chip devices for the retina and the use of immersive technologies in clinic.

*Speaker

Short Talk

Nanobit tau biosensors bring new insights into the molecular events triggering alzheimer's disease

Erika Cecon^{*1}, Ludivine Houzé¹, Suzanne Lam², Fanny Petit², Marc Dhenain², François Mouton-Liger^{3,4}, Julie Dam¹, Claire Paquet^{3,4}, Ralf Jockers¹

¹ [Institut Cochin] Département Endocrinologie, métabolisme, diabète (EMD) – 1Institut Cochin, INSERM U1016, UMR 8104 CNRS, Université de Paris

² Laboratoire des Maladies Neurodégénératives - UMR 9199 – Molecular Imaging Research Center [Fontenay-aux-Roses], Centre National de la Recherche Scientifique

³ Optimisation thérapeutique en Neuropsychopharmacologie – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris Cité

⁴ Hôpital Lariboisière-Fernand-Widal [APHP] – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Tau aggregates are well-characterized molecular hallmark of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD) and summarized as tauopathies. Yet, the initial cellular and molecular events that lead to tau transformation from physiological monomers into pathological oligomers and aggregates are still poorly known. Here we developed a series of inter- and intramolecular tau biosensors based on the highly sensitive Nanoluciferase (Nluc) binary technology (NanoBiT), in order to monitor the pathological conformational change and aggregation of tau in living cells.

We developed intra- and inter-molecular biosensors using the NanoBiT technology. In this system, the Nluc enzyme is split into a large 18 kDa fragment (LgBit) and a small 1.3 kDa fragment (SmBit), that are fused to tau. Biosensors were developed using full-length (2N4R) wild-type tau (WT-Tau), full-length mutated tau(P301L), and the pro-aggregating K18(P301L) central fragment of tau.

We observed that the new biosensors reliably report: **i.** molecular proximity of physiological WT tau bound to microtubules; **ii.** changes in tau conformation and self-interaction upon phosphorylation; **iii.** the tau seeding activity induced by brain lysates of transgenic mouse and from human AD patients. The highly sensitive and quantitative properties of the tau NanoBiT sensors allow detection of interindividual differences in seeding potency of brain lysates and cerebrospinal fluids from AD patients. Seeding potency in brain lysates correlates well with the severity of tauopathy (AT8(phospho-tau)-positive aggregates) induced by the same samples when applied to neuronal cultures or to the brain of animal models.

Our NanoBiT tau biosensors are high-throughput-compatible and quantitative tools to monitor tau conformational changes, aggregation and seeding in response to a variety of chemical and biological challenges, providing new insights on the cellular mechanism driving tau pathological transformation processes.

^{*}Speaker

OUTILS INNOVANTS ET MEDECINE PERSONNALISEE

Invited Lecture

Using existing drugs to reveal actionable vulnerabilities in refractory cancers

Eddy Pasquier^{*1}

¹ Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Equipe REMAP4Kids

Therapeutic resistance is the leading cause of cancer-related mortalities, thus urging the development of more effective treatments for refractory tumors. We recently established an innovative approach, termed reverse molecular pharmacology, which consists in using existing drugs to unveil disease-relevant targetable vulnerabilities by deciphering their poly-pharmacology. We applied this methodology to glioblastoma (GBM) and identified 9 core actionable vulnerabilities. We next tested 528 pairwise drug combinations involving 6 specific inhibitors of these core vulnerabilities and 88 anti-cancer agents. Our results revealed two potent drug combinations: MEK and CHEK1 inhibitors on one hand, and AURKA and BET inhibitors on the other. We validated the therapeutic potential of the latter using ex vivo organotypic co-cultures and in vivo orthotopic syngeneic models of GBM [Ariey-Bonnet et al., eBioMedicine 2023]. Our chemogenomic screen further allowed us to prioritize repurposable drugs for brain tumor treatment. Anti-helminthics like Mebendazole appeared as top candidates and we found that it could increase the efficacy of standard of care temozolomide in an orthotopic xenograft model of GBM. Using a combination of in silico target prediction and orthogonal validation, we demonstrated that Mebendazole exerts its anti-tumor activity against GBM at least in part by inhibiting MAPK14 kinase [Ariey-Bonnet et al., Mol Oncol 2020]. To dig deeper into its mechanism of action, we finally developed a mass spectrometry-based Thermal Proteome Profiling (MS-TPP) protocol and applied it to Mebendazole in order to reveal its interactome in GBM cells. Our MS-TPP results confirmed that MAPK14 is a top target of Mebendazole but they also unveiled three additional, previously unknown, interactors. Functional validation is currently underway to evaluate to which level the poly-pharmacology of Mebendazole contributes to its anti-tumor activity against brain tumors. Collectively, our results illustrate the potential of our reverse molecular pharmacology approach to gain insights into the biology of refractory tumors and open therapeutic avenues.

^{*}Speaker

Des nanozéolithes pour cibler le glioblastome

Thomas Menard¹, Abdallah Ameldous², Charly Helaine¹, Svetlana Mintova², Samuel Valable¹, Clément Anfray^{*1}

¹ Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers et Tissus cérébraux – Université de Caen Normandie, Centre National de la Recherche Scientifique

² Laboratoire catalyse et spectrochimie – Université de Caen Normandie, Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen, Institut de Chimie - CNRS Chimie, Centre National de la Recherche Scientifique

Le glioblastome (GBM) est une tumeur cérébrale très agressive et de mauvais pronostic, puisque les traitements actuels (chirurgie, radiothérapie (RT) et chimiothérapie) sont rarement curatifs. De nouvelles thérapies innovantes sont donc urgentes. La localisation cérébrale du GBM, son environnement hypoxique et la radiorésistance intrinsèque des cellules cancéreuses sont autant d'obstacles à l'efficacité des traitements. Une approche thérapeutique combinée est donc essentielle.

Les zéolithes sont des aluminosilicates cristallins connus pour leur grande modularité. Récemment, le développement de méthodes permettant leur synthèse contrôlée à des tailles nanométrique a ouvert la voie à leur utilisation pour des applications biomédicales. C'est dans ce contexte que nos travaux se concentrent sur la conception de nanozéolithes multimodales capables de combiner différentes approches thérapeutiques.

Pour évaluer le potentiel de ces nanozéolithes, nous avons mené des études précliniques sur des modèles de GBM chez le rat et la souris. Ces études ont démontré une faible toxicité et une accumulation ciblée des nanozéolithes au sein de la tumeur. De plus, en modifiant la composition des nanozéolithes par ajout de cations en post-synthèse, il est possible de modifier finement leurs propriétés. Ainsi, l'ajout de gadolinium leur confère des propriétés radiosensibilisantes, se traduisant par une augmentation des dommages à l'ADN lors de la radiothérapie et une diminution de la prolifération des cellules de GBM. Le gadolinium permet également leur suivi *in vivo* par IRM. L'ajout d'oxyde de manganèse permet de les convertir en producteur d'oxygène, à partir d'H₂O₂ produit par les cellules de GBM. Leur structure poreuse nous a permis d'y accumuler des gaz, mobilisables en situation de faible pO₂ dans la tumeur, offrant des stratégies potentielles pour contrer l'hypoxie tumorale.

Nos recherches suggèrent que la polyvalence des nanozéolithes en fait des outils prometteurs pour développer des stratégies thérapeutiques combinées innovantes contre le glioblastome, notamment pour améliorer l'efficacité de la RT.

*Speaker

Nanochânes magnétiques : flotte dynamique et obéissante qui déstructure les biofilms bactériens et sensibilise les bactéries résistantes à la pénicilline

Jelena Kolosnjaj-Tabi^{*1}

¹ Institut de pharmacologie et de biologie structurale (IPBS) – Université Toulouse III - Paul Sabatier, Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5089 – 205 Route de Narbonne 31077 TOULOUSE CEDEX 4,

La résistance bactérienne continue de progresser, rendant nécessaires des stratégies innovantes et non conventionnelles pour optimiser les traitements des maladies infectieuses. Inspirées des bacilles planctoniques, nageurs bactériens naturels capables de pénétrer les biofilms, des nanochânes magnétiques ultra-courtes sont ainsi présentées. Ces nanochânes ou nanorobots bio-inspirés essaient dans les biofilms et améliorent le traitement des biofilms formés par la souche bactérienne de *Staphylococcus epidermidis*.

Plus précisément, sous l'action d'un champ magnétique rotatif de faible intensité (< 20 mT) et de basse fréquence (< 10 Hz), ces nanochânes se propulsent au sein des biofilms, où elles sensibilisent des bactéries résistantes à la pénicilline, aboutissant à une éradication de 99,99 % des bactéries.

Contrairement aux nanoparticules magnétiques sphériques précédemment utilisées comme "creuseurs" unidirectionnels de biofilms, ces flottes de nanochânes représentent une avancée en tant que nanorobots magnétiques de deuxième génération. Grâce à leur noyau magnétique, leur anisotropie structurale et leur potentiel zêta négatif, elles allient réactivité magnétique, mouvement contrôlé par couple rotatif, et interactions électrostatiques attractives. Ces propriétés leur permettent d'interagir efficacement avec les agrégats bactériens et de pénétrer le biofilm de manière multidirectionnelle, en appliquant des forces mécaniques.

Cette combinaison d'effets synergiques, associée à un traitement antibiotique, désintègre la matrice extracellulaire bactérienne et désagrège le biofilm, comme démontré par plusieurs techniques complémentaires (1). Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de solutions innovantes face aux infections bactériennes résistantes.

(1) Kralj S, Da Silva C, Nemec S, Caf M, Fourquaux I, Rols MP, Golzio M, Mertelj A, Kolosnjaj-Tabi J. Dynamically Assembling Magnetic Nanochains as New Generation of Swarm-Type Magneto-Mechanical Nanorobots Affecting Biofilm Integrity. Adv Healthc Mater. 2025 Jan 5:e2403736. doi: 10.1002/adhm.202403736.

^{*}Speaker

Investigating proton vs. x-ray brain radiotherapy on radiation-induced lymphopenia

Julie Coupey¹, Thao Nguyen Pham¹, Jérôme Toutain¹, Erika Hue², Ali Ismail¹, Gaël Simonin³, Marc Rousseau³, Juliette Thariat^{4,5}, Samuel Valable^{*1}

¹ Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers et Tissus cérébraux – Université de Caen Normandie, Centre National de la Recherche Scientifique

² LABÉO, Pôle d’analyses et de recherche de Normandie – Université de Caen

³ Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien – université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR7178

⁴ Centre Régional de Lutte contre le Cancer François Baclesse [Caen] – Normandie Université, Unicancer, Tumorothèque de Caen Basse-Normandie – 3 avenue général Harris, 14000 Caen,

⁵ Laboratoire de physique corpusculaire de Caen – Université de Caen Normandie, Ecole Nationale Supérieure d’Ingénieurs de Caen, Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules du CNRS, Centre National de la Recherche Scientifique – ENSICAEN - 6, boulevard du Marechal Juin 14050 Caen Cedex,

Background. Radiotherapy is commonly used for brain and head/neck cancers. While it significantly contributes to patient survival, it also leads to radiation-induced lymphopenia (RIL), which is linked to poorer outcomes and hinders the efficacy of immunotherapies. Proton therapy, with its unique ballistic properties, holds promise, but its impact on immune responses remains poorly understood. Herein, we characterized RIL induced by x-rays or protons brain irradiation in rodents and patients.

Methods. Using flow cytometry, we assessed various immune cell subtypes and cytokines in the blood, cervical lymph nodes, and spleens of tumor and non-tumor mouse models and in patients with head and neck cancers.

Results. In both tumor and non-tumor mouse models, lymphopenia developed as early as 12 hours post X-Ray irradiation, severely affecting B, T, NK cells, and T cell subpopulations. When x-rays were delivered in a manner that spared the cerebral feeder arteries and cervical lymph nodes (CLN), RIL onset was delayed. In contrast, proton therapy showed a protective effect on circulating lymphocytes and myeloid cells. Plasma cytokine levels correlated with leukocyte changes following x-ray and proton irradiation. Furthermore, a significant reduction in CD3+, CD4+, CD8+ and B/T cells was measured in the CLN and spleen at 12 hours and 45 days post-x-ray. Clinical data corroborated these findings, showing severe RIL (grade 3-4) in patients treated with x-rays, observed 2- and 6-weeks post-treatment. Interestingly, patients receiving proton therapy exhibited similar RIL severity, though recovery was quicker. Dosimetric analysis identified the proximity of CLN to the irradiated field as a key factor in RIL severity.

Conclusions. Our findings suggest that soluble factors from irradiated CLN contribute to RIL in secondary lymphoid organs. This opens up the possibility of combining proton therapy with immunotherapy to enhance treatment.

Funding. CNRS through the 80IPrime program, Région Normandie, Ligue contre le Cancer and ANR-10-EQPX1401.

*Speaker

INGENIERIE ET TECHNOLOGIES POUR LA SANTE

Electronics and the brain: soft organic materials bridge the gap

Ali Maziz^{*1}

¹ LAAS-CNRS, 7 Avenue du Colonel Roche, F-31400, Toulouse, France

Interfacing electronics with the brain represents a bold step toward merging biology and technology for the benefit of neuroscience and medicine. This endeavor promises not only to deepen our understanding of brain function but also to enable new diagnostic and therapeutic tools for neurological disorders. However, current neural interface technologies are constrained by the materials used at the biotic/abiotic interface, which often fail to match the mechanical and biochemical properties of neural tissue. Recent advances in organic electronics have introduced materials with a unique combination of properties ideally suited for neural interfacing—including mechanical flexibility, mixed ionic/electronic conductivity, and improved biocompatibility. In this talk, we will present our technological developments in soft, flexible neural devices based on organic electronic materials, designed for both the recording and stimulation of neuronal activity. We will highlight how these devices overcome key limitations of conventional technologies, offering enhanced signal quality, reduced tissue response, and the potential for transient, bioresorbable applications. These innovations open new possibilities for high-resolution monitoring of brain activity and minimally invasive therapeutic interventions. Ultimately, organic electronic materials provide a powerful platform to bridge the gap between rigid electronics and the soft complexity of the brain—paving the way for a new generation of neural interfaces to better study, understand, and treat brain disorders.

^{*}Speaker

Short Talks

Generating non-genetically-modified CAR-like NK cells

Martin Villalba*¹

¹ INSERM U1183 Team 4 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM : U1183, Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB)

NK cell therapy is considered an attractive and safe strategy. Recently, CD19-specific CAR-NK cells have proven to be safe and potent in patients with B cell tumors and SLE. However, the generation of CAR-NK cells is a complicated manufacturing process. We took advantage of the natural expression of the IgG Fc receptor CD16a (FcγRIIIa) to induce strong antigen-specific effector functions through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). This enables the arming of modified monoclonal antibodies (mAbs) onto the CD16a of *ex vivo* expanded NK (eNK) cells.

eNK are prepared from umbilical cord blood and mAbs were engineered with four substitutions called Pin mutations to increase their affinity to CD16a. We have found that CD16a/Pin-mAb interaction is stable for several days and Pin-mAb eNK inherit the mAb specificity and exclusively induce antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) against targets expressing the cognate antigen. Hence, Pin-mAbs confer long-term selectivity to eNK, which allows specific elimination of the target cells in several *in vivo* mouse models. Finally, we showed that it is possible to arm eNK with several Pin-mAbs simultaneously, to increase efficacy against heterogeneous cancer cell populations. In conclusion, the Pin technology provides an off-the-shelf NK cell therapy platform to generate CAR-like NK cells, without genetic modifications, that easily target multiple tumor antigens. This technology is already licensed and exploited by CyteBio (<https://cytebio.com/>). We will also discuss new advances by using acellular approaches with Pin-like technology.

*Speaker

Confined bioprinting in inflatable bioreactor: toward the sterile bioproduction of tissues and organs

Christophe Marquette*¹

¹ Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) – CNRS : UMR5246, Université Claude Bernard - Lyon I, Institut National des Sciences Appliquées (INSA) - Lyon, École Supérieure Chimie Physique Électronique de Lyon, Institut National des Sciences Appliquées [INSA] - Lyon – Bâtiment CPE 43, Bld du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE CEDEX,

Introduction/Objectives

The future of organ and tissue biofabrication heavily depends on 3D bioprinting technologies and their capacity to produce sterile, mature, functional, and physiological-sized tissues. Regardless of the bioprinting technology (laser, ink-jet, extrusion or volumetric bioprinting), maintaining sterility is a critical issue. The only proposed solution to day is to bioprint in a biosafety cabinet where tissues are exposed to non-confined environment during transfer and culture medium exchanges. The present work describes an innovative component for the bioproduction of living tissue through bioprinting. The proposed technology is the missing link between the gold standard bioproduction in confined enclosures and the non-sterile state-of-the-art 3D bioprinting of living tissues.

Methods

We developed a bioproduction tool, the Flexible Unique Generator Unit (FUGU) system, enabling 3D bioprinting and culture in a confined and sterile environment. The concept is based on an inflatable and compliant bioreactor composed of a silicone membrane fixed to a building platform, itself hosting fluid management. This concept enables the full compliance during bioprinting, the modification of the internal culture volume, the handling of culture liquid phase, the direct observation and the gas exchange through the transparent silicone membrane.

Results

The system's ability to adjust internal volumes and ensure sterility, even under non-ideal conditions, is a testament to its robust design. The testing in various environments, from custom-built basic cartesian to sophisticated 6-axis robotic arm bioprinters, demonstrated its compatibility, flexibility and universality across different bioprinting platforms. Then, confinement was evaluated with sterility assays through bacteria contamination and culture. Sterility, even in the presence of a direct bioprinting needle contamination, was obtained. The FUGU's capacity to support bioprinting and culture of large tissues was demonstrated by the bioprinting, cultivation and monitoring of 25cm³ microvascularized adipose tissue obtained through in situ differentiation of mesenchymal stem cells.

*Speaker

Caractérisation *in vitro* des adipocytes associés au cancer par spectroscopie de diffusion Raman : intérêt des méthodes d'inférence de trajectoire pour l'analyse des données Raman à l'échelle de la gouttelette lipidique

Nicolas Goffin¹, Emilie Buache², Catherine Muller³, Landry Blanc³,
Charlotte Vaysse^{3,4}, Cyril Gobinet², Olivier Piot^{*5}

¹ UR7506, BioSpecT – Université de Reims Champagne-Ardenne, France

² UR7506, BioSpecT – Université de Reims Champagne-Ardenne, France

³ Institut de pharmacologie et de biologie structurale – Université Toulouse III - Paul Sabatier, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5089

⁴ Département de Chirurgie Gynécologique oncologique, CHU-Toulouse – Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole

⁵ UR7506, BioSpecT – Université de Reims Champagne-Ardenne, France

Les adipocytes associés au cancer (CAA) sont des acteurs à part entière dans divers cancers, notamment dans le cancer du sein, influençant de manière significative leur progression et leur résistance aux traitements. Comprendre l'interaction entre les adipocytes et les cellules cancéreuses est crucial pour mettre en place des stratégies thérapeutiques efficaces.

La spectroscopie Raman, une technique optique sans marqueur, permet une caractérisation d'échantillons biologiques en fournissant des informations biochimiques spécifiques.

Dans cette étude, nous avons utilisé la spectroscopie Raman et des méthodes d'inférence de trajectoire, en particulier l'algorithme PAGA (Partition-based Graph Abstraction), pour étudier les interactions entre des adipocytes différenciés de cellules 3T3-L1 et des cellules cancéreuses mammaires MDA-MB-231 dans un modèle de co-culture en 2D. Les approches d'inférence de trajectoire sont des outils récents développés pour l'analyse des données de transcriptomique unicellulaire (scRNA-seq). Elles visent à reconstruire les trajectoires évolutives à partir de la variété des états cellulaires qui coexistent simultanément dans une population cellulaire ; ce qui permet de prendre en compte l'hétérogénéité cellulaire, propre à tout échantillon biologique.

En adaptant PAGA aux données spectrales Raman, nous avons d'abord pu mettre en évidence l'existence de sous-populations d'adipocytes, sur la base des signaux lipidiques enregistrés au niveau des gouttelettes. Tenant compte de cette hétérogénéité, nous avons ensuite pu identifier des changements moléculaires associés au phénotype des CAA. De plus, des analyses, restant préliminaires à ce jour, au niveau des gouttelettes lipidiques des MDA-MB-231 ont montré des différences entre les cellules tumorales localisées au front d'invasion et leurs homologues situées à distance des CAA.

Ce développement méthodologique, le premier à notre connaissance combinant spectroscopie Raman et inférence de trajectoire, donne la possibilité d'analyser finement des mécanismes moléculaires complexes en considérant l'hétérogénéité et la dynamique des processus cellulaires.

*Speaker

BIOTHERAPIES ET VECTORISATION

Microbiota, microbial metabolites and autism spectrum disorders : the case of *p*-cresol, Laetitia Davidovic, IPMC, Valbonne

Geoffroy Mallaret¹, Juliette Canaguier¹, Patricia Bermudez-Martin¹,
Jacques Callebert², Nicolas Caramello³, David Fabregat-Safont^{4,5}, Nicolas
Glaichenhaus^{1,6}, Oscar J. Pozo⁴, Jean-Marie Launay^{2,6}, Laetitia
Davidovic^{*1,6}

¹ Université Côte d’Azur, CNRS UMR7275, INSERM U1318, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Valbonne, France

² Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, INSERM U942, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, Institut de Biologie Structurale (IBS), Grenoble, France

⁴ Applied Metabolomics Research Group, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain.

⁵ Environmental and Public Health Analytical Chemistry, Research Institute for Pesticides and Water (IUPA), Univ. Jaume I, Castelló, Spain.

⁶ Alliance FondaMental, Créteil, France

Autism spectrum disorders (ASD) are increasingly associated with alterations in the microbiota-gut-brain axis and elevated levels of microbial metabolites such as *p*-cresol. Our research provides converging evidence that *p*-cresol, a phenolic compound derived from both microbial fermentation and environmental sources, plays a causal role in inducing ASD-like behaviors in mice. Chronic oral exposure to *p*-cresol in adult mice leads to marked deficits in social behavior and stereotypies, without affecting anxiety or cognitive functions. These behavioral impairments are linked to altered gut microbiota composition and reduced excitability of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area, a core component of the social reward circuitry. Importantly, fecal microbiota transplantation (FMT) from *p*-cresol-treated animals replicates these behavioral effects in control mice and increases fecal *p*-cresol levels, while FMT from control mice restores normal social behavior and dopaminergic function in *p*-cresol-treated animals. At the molecular level, we show that *p*-cresol and its host-conjugated form, *p*-cresol sulfate, accumulate in the brainstem and inhibit catecholamine biosynthesis by targeting tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase. Inhibition of dopamine- β -hydroxylase alone recapitulates the observed social deficits, establishing a direct mechanistic link between *p*-cresol exposure, disrupted neurotransmitter synthesis, and altered social behavior. Together, our findings implicate *p*-cresol as a microbiota-derived and environmental factor contributing to ASD-relevant behaviors through both microbial and host neurochemical pathways. These results underscore the potential of targeting *p*-cresol production or action for therapeutic strategies in ASD.

*Speaker

Discovery of a pan anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody with highly efficient infected cell killing capacity for novel immunotherapeutic approaches

Daouda Abba Moussa¹, Mario Vazquez², Christine Chable-Bessia³, Vincent Roux-Portalez⁴, Elia Tamagnini⁵, Mattia Pedotti⁵, Luca Simonelli⁵, Giang Ngo⁴, Manon Souchard¹, Sébastien Lyonnais³, Myriam Chentouf⁴, Nathalie Gross³, Soledad Marsile-Medun¹, Martine Pugniere⁴, Pierre Martineau⁴, Luca Varani⁵, Manel Juan², Hugo Calderon², Mar Naranjo-Gomez¹, Mireia Pelegrin^{*1}

¹ Cellules Souches, Plasticité Cellulaire, Médecine Régénératrice et Immunothérapies (IRMB) – Centre Hospitalier Régional Universitaire [Montpellier], Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université de Montpellier, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1183

² Department of Immunology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Centre d'études des Maladies Infectieuses et Pharmacologie Anti-Infectieuse - UAR3725 – Université de Montpellier, Centre National de la Recherche Scientifique

⁴ IRCM-UMR1194 – Centre de Recherche Inserm

⁵ Institute for Research in Biomedicine

Monoclonal antibodies (mAbs) and mAbs-based drugs are a therapeutic opportunity to treat several viral infections. Unlocking the potential of broadly reactive coronavirus mAbs and their derivatives offers a transformative therapeutic option against severe COVID-19, especially crucial for safeguarding high-risk populations. Novel mAb-based immunotherapies may help address the reduced efficacy of current vaccines and neutralizing mAbs caused by the emergence of variants of concern (VOCs). Using phage display technology, we discovered a pan-SARS-CoV-2 mAb (C10) that targets a conserved region within the receptor-binding domain (RBD) of the virus. Noteworthy, C10 demonstrates exceptional efficacy in recognizing all assessed VOCs, including the most recent Omicron variants. While C10 lacks direct neutralization capacity, it efficiently binds to infected lung epithelial cells and induces their lysis via natural killer (NK) cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Building upon this pan-SARS-CoV-2 mAb, we engineered C10-based, Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cells endowed with efficient killing capacity against SARS-CoV-2-infected lung epithelial cells. Notably, NK and CAR-T-cell mediated killing of lung infected cells effectively reduces viral titers. These findings highlight the potential of non-neutralizing mAbs in providing immune protection against emerging infectious diseases. Our work reveals a pan-SARS-CoV-2 mAb effective in targeting infected cells and demonstrates the proof-of-concept for the potential application of CAR-T cell therapy in combating SARS-CoV-2 infections. Furthermore, it holds promise for the development of innovative antibody-based and cell-based therapeutic strategies against severe COVID-19 by expanding the array of therapeutic options available for high-risk populations.

*Speaker

Sublingual vaccination: mucosal immunity and delivery systems

Claire Monge^{*1}, Renaud Rovera¹, Anne-Lise Paris¹, Céline Coiffier¹,
Cynthia Garapon¹

¹ Laboratoire de Biologie Tissulaire et d'ingénierie Thérapeutique – Université Claude Bernard Lyon 1,
Centre National de la Recherche Scientifique

Most infectious diseases (HIV, influenza, tuberculosis, sexually transmitted diseases (STDs), etc.) use the mucous membranes as an entry point. Unfortunately, the induction of protective immunity at mucosal level (induction of mucosal antibodies) is rarely achieved by conventional injection vaccination, which only induces circulating antibodies (bloodstream). And yet, induction of mucosal antibodies would greatly reduce the risk of infection and pathogen transmission. The sublingual route is one of the most promising avenues of vaccination research, due to the large dissemination of the mucosal immune response. Indeed, this route enables not only the induction of circulating blood antibodies, but also the production of secretory antibodies at distant mucosal sites (respiratory, gastrointestinal, genital tract), making it suitable for a wide range of vaccines against respiratory viruses or STDs. However, sublingual vaccine formulations studied to date have been in liquid form, and although they have produced promising results in terms of vaccine efficacy, they have proved too heterogeneous. Vaccines in liquid form are rapidly diluted in saliva and can be swallowed. This is why technical innovations in sublingual formulations are needed to avoid antigen dispersion in saliva and develop the sublingual route for vaccine administration.

In the team, we have 2 approaches to developing formulations made from natural, 100% biodegradable polymers: polysaccharide-based patches and nanoparticles. These formulations are mucoadhesive, mucopenetrating and needle-free vaccine delivery systems. Vaccination with the sublingual patch provided complete protection in a model of influenza virus infection in aged mice, that are the most affected population by severe symptoms of flu. Immunophenotyping analyses revealed the implication of neutrophils in the efficacy of sublingual vaccines, as well as an increased avidity of circulating antibodies towards flu antigens.

^{*}Speaker

Le développement des traitement cliniques basés sur l'électroperméabilisation des cellules

Lluis M. Mir^{*1,2}, Leslie Vallet^{1,3}, Frédéric Deschamps^{1,4}, Catherine Brenner¹, Franck M. Andre¹,

¹ UMR 9018 METSY – CNRS, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy – 94805 VILLEJUIF

² Universités de Buenos Aires, Lima et Ljubljana

³ actuellement au RMIT, MELBOURNE, AUSTRALIE, puis à l'Université Pompeu Fabra, BARCELONA, ESPAGNE

⁴ Département de Radiologie interventionnelle, Gustave Roussy, VILLEJUIF

L'application aux cellules d'impulsions électriques courtes et intenses conduit à l'électroporation des cellules (phénomène également connu comme électroperméabilisation). Au-dessus d'un double seuil, en durée de l'impulsion (ou des impulsions) et en amplitude du champ électrique pendant l'impulsion, les cellules sont réversiblement électroperméabilisées, donc de façon transitoire et non létale. Même si ces impulsions peuvent être ultracourtes (durée individuelle de quelques millisecondes, voire des microsecondes ou des nanosecondes), l'état perméabilisé dure des minutes et permet l'accès au cytosol de molécules " nonperméantes " (normalement incapables de diffuser à travers la membrane cellulaire et non prises en charge par des transporteurs spécifiques ou non-spécifiques). Les impulsions électriques localement délivrées *in vivo* permettent donc de vectoriser ce type de molécules qui inclue les acides nucléiques (ADN, ARN, codants, non-codants, longs, courts), certains agents anticancéreux (dont, en particulier, la bléomycine), des ions (comme le Ca^{++}), ...

Au-dessus d'un double seuil plus élevé, en durée et en amplitude, les cellules sont irréversiblement électroperméabilisées, donc de façon permanente et létale. *In vivo* cela permet une ablation non thermique des tissus sains ou néoplasiques.

Ces deux approches (vectorisation ou ablation de tissus) sont maintenant appliquées en Cancérologie (électrochimiothérapie), Pédiatrie (malformations vasculaires), Cardiologie (traitement de la fibrillation auriculaire), etc. et elles se développent rapidement, en médecine humaine et vétérinaire.

*Speaker

Poster Presentations

PHARMACOLOGIE ET IDENTIFICATION DE CIBLES

A Humanized In Vitro Lung Model for Tuberculosis: Integrating Alveolar Macrophage-Like Cells and Pulmonary Epithelium for Drug Discovery

Caio Cesar Barbosa Bomfim^{*1}, Natacha Faivre, Thomas Benoist, David Pericat, Olivier Neyrolles, Christel Vérollet, Etienne Meunier, Geanncarlo Lugo, Céline Cougoule

¹ Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale – Centre national de la recherche scientifique - CNRS (France)

Introduction: Tuberculosis (TB) remains a major global health concern. Increasing interest has emerged around immunotherapeutic agents as adjuncts to conventional TB chemotherapy. In this study, we validated a humanized lung model that recapitulates key host-pathogen interactions (HPIs) during *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection, enabling the evaluation of compounds with both antimicrobial and/or HPI-related targets, including host-directed therapies (HDTs) and virulence-targeting therapies (VTTs).

Methods: Air-liquid interface (ALI) airway epithelial cultures were derived from non-tumor lung tissue adjacent to resected areas of patients with non-small cell lung carcinoma. Epithelial cells were grown on transwell inserts, and infected with Mtb apically, while treatments were applied basolaterally. Alveolar macrophage-like (AML) cells were generated by *in vitro* differentiation of CD14⁺ monocytes to model the innate immune response of the alveolar compartment.

Results: ALI cultures formed a well-differentiated epithelium with ciliated cells, microvilli, and goblet cells, maintaining essential physiological functions such as mucus secretion, coordinated ciliary beating and a robust barrier. Mtb did not replicate extracellularly nor penetrate the epithelial barrier in ALI at 6 days p.i., though the epithelium responded to infection by secreting IL-6 and IL-8. AML cells displayed characteristic features of alveolar macrophages, including lipid body formation, an anti-inflammatory profile, and high susceptibility to Mtb. Treatment with standard-of-care (SoC) antibiotics reduced Mtb burden in both ALI and AML models; however, only AML exhibited a reduction in pro-inflammatory cytokine amount, while ALI cultures maintained high levels of proinflammatory cytokine secretion. Conversely, although HDTs and VTTs reduced bacterial burden exclusively in AML cells, certain HDTs also strongly suppressed cytokine production in both ALI and AML models. These findings highlight the potential of HDTs as adjuncts to SoC therapy for mitigating exacerbated TB-associated inflammation.

Conclusion: This human-based, animal-free lung model offers a physiologically relevant platform for preclinical testing of novel anti-TB therapies, especially those targeting host-pathogen interactions.

^{*}Speaker

Deciphering the Structure/Activity relationship of ECM molecules: key role of multi-scale modeling and imaging approaches

Joel Sanchez¹, Manon Ragouillaux¹, Alexandra Fontaine¹, Sébastien Almagro¹, Nicolas Belloy¹, Jean-Marc Crowet¹, Manuel Dauchez¹, Jessica Jonquet¹, Anne-Elisabeth Molza¹, Hua Wong¹, Laurent Debelle¹,
Stéphanie Baud*¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

The extracellular matrix (ECM) is a complex three-dimensional network of macromolecules that provides architectural support for cells and tissue cohesion. This dynamic structure regulates numerous biological functions such as cell adhesion, migration, proliferation, differentiation, and survival. Alterations in the composition, abundance, structure, or mechanics of the ECM have been associated with diseases and disorders affecting physiological systems, including fibrosis, cancer, cardiovascular, and metabolic diseases. Thus, deciphering the protein composition of the ECM and its evolution in pathophysiological contexts appears to be a first step toward understanding the role of the ECM in health and disease, and toward developing therapeutic strategies to correct ECM alterations responsible for diseases. Along the same lines, the MIME team (MEDyC research unit) has focused its research on answering the general scientific question: "How does a cell interact at the interface of its matrix microenvironment?" Among the challenges the team faces in answering this question is the fact that ECM proteins are characterized by unique biochemical properties that have hindered their study: they are bulky, heavily and particularly post-translationally modified, and highly insoluble. Thus, the adopted strategy is to visualize, model, and understand all associated levels of complexity: atomic and molecular, mesoscopic, and tissue. To achieve this, theoretical and experimental biophysical approaches are used to understand and decipher the cell/matrix interface at all its levels of complexity and dimensional scale, from the smallest molecule (matrikine) to gigantic structures (collagen and/or elastin fibers). The MIME team's approach is based on a set of multi-scale visualization and analysis methods, both qualitative and quantitative, including original methods developed specifically.

*Speaker

Multivariate screening and automated clustering of macrophage immunoreactome to nanoparticles and photothermal therapy

Sonia Becharef^{*1}, Lea Jabbour¹, Nassima Bekaddour², Giulio Avveduto¹, Luciani Nathalie¹, Gauthier Laurent³, Rana Bazzi³, Edouard Alphandéry⁴, Stephane Roux³, Amanda K. A. Silva¹, Kelly Aubertin¹, Jean Philippe Herbeuval², Florence Gazeau¹

¹ NABI (UMR8175, U1334) – Université Paris Cité, Centre de Recherche Inserm, Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

² Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (UMR8601) – Institut de Chimie - CNRS Chimie, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris Cité

³ Laboratoire Chrono-environnement (UMR 6249) – Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Franche-Comté

⁴ Nanobactérie SARL – UMR 3347 CNRS, U1021 Inserm, Université Paris Saclay, Centre Universitaire, F-91405, Orsay, France.

Immunotherapy has emerged as a strategy to control the immune system and target diseases like cancer and infections. Nanotechnology plays a crucial role by enabling precise control of immune responses over space and time. The use of nanosystems, combined with small molecule drugs, has broadened the range of immunotherapeutic tools. These nanosystems, which can be remotely activated by light, magnetic fields, or other physical stimuli, offer precise control over immune modulation in diseases such as cancer and autoimmunity. However, predicting immune responses remains challenging due to the complexity and plasticity of the immune system and the lack of tools to adequately represent the wide spectrum of immune reactivity induced by candidate therapies like nanosystems.

In this study, we introduce a screening platform paired with a statistical approach to evaluate the immunomodulatory effects of drugs and metallic nanoparticles (NPs), on a range of macrophage phenotypes, from pro-inflammatory M1 to anti-inflammatory M2. Using principal component analysis (PCA), we aimed to understand how specific nanoparticle (NP) treatments, activated by photothermal therapy (PTT) or not, reprogram macrophages.

We polarized human THP-1 DUAL monocytes into M0, M1, and M2 macrophages to analyse NF-kB and IRF pathway activation and gene expression in response to gold and iron oxide NPs, with or without light activation. Our results demonstrated that distinct responses were observed depending on the NP treatment. Notably, gold-iron oxide nanoflowers (GIONF) were unique in promoting polarization towards an M2 profile, while light activation induced a shift towards an M1 phenotype without IRF pathway activation.

These findings provide a foundation for developing a versatile screening method for the predictive design of immunotherapeutic strategies, particularly in the context of cancer and other immune-related diseases.

^{*}Speaker

Inhibition of neuraminidase-1 sialidase activity by interfering peptides impairs insulin receptor activity in vitro and glucose homeostasis in vivo

Kevin Toussaint¹, Aline Appert-Collin¹, Laetitia Vanalderwiert¹, Camille Bour¹, Christine Terryn², Caroline Spenlé³, Michael Van Der Heyden³, Mathilde Roumieux¹, Pascal Maurice¹, Béatrice Romier Crouzet¹, Hervé Sartelet¹, Laurent Duca¹, Sébastien Blaise¹, Amar Bennasroune^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Plateforme en Imagerie Cellulaire et Tissulaire – Université de Reims Champagne-Ardenne

³ INSERM U 1109, MN3T Laboratory, Labex Medalis – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, université de Strasbourg

Neuraminidases (NEUs) also named sialidases are glycosidases which catalyze the removal of terminal sialic acid residues from glycoproteins, glycolipids, and oligosaccharides. Mammalian NEU-1 is involved in regulation of cell surface receptors such as insulin receptor (IR), epithelial growth factor receptor, low-density lipoprotein receptor, and toll-like receptor 4. Furthermore, it is now well known that NEU-1 can be associated, at the plasma membrane, with the elastin-binding protein and the carboxypeptidase protective protein/cathepsin A to constitute the elastin receptor complex. In this complex, NEU-1 plays a key role in elastogenesis, signal transduction through this receptor and in biological effects of the elastin-derived peptides on atherosclerosis, thrombosis, insulin resistance, nonalcoholic steatohepatitis, and cancers. Thus, several research teams are working on the development of inhibitors of this sialidase. In a previous study, we developed interfering peptides to inhibit the dimerization and the activation of NEU-1. In the present work, we studied whether these peptides affected both in vitro and in vivo IR activation. We have demonstrated that interfering peptides prevent NEU-1 dimerization and sialidase activity, which result in a decrease of IR phosphorylation, using cellular overexpression and endogenous expression models of NEU-1 and IR (COS-7 and HepG2 cells, respectively). These findings showed that NEU-1 positively regulates IR phosphorylation and activation in our conditions. In vivo, biodistribution study revealed that interfering peptides are well distributed in mice. In our experimental conditions, administering interfering peptides to C57Bl/6 mice for eight weeks results in a hyperglycemic effect. Overall, we report here that interfering peptides decrease IR activity in vitro and glucose homeostasis in vivo by an inhibition of NEU-1 sialidase activity.

*Speaker

Deciphering invadopodia formation processes in melanoma cells

Yamina Boukenadel*, Philippe Carl¹, Hélène Justiniano², Nadir Maar,
Marie Zinsius, Rana Abdallah, Denis Dujardin, Philippe Rondé

¹ Laboratoire de Bioimagerie et Pathologie (LBP) – université de Strasbourg : UMR7021, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR7021 – Faculté de pharmacie 74 route du Rhin - CS 6002467401 Illkirch Cedex,

² Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies – CNRS, Université de Strasbourg : UMR7021

Melanoma is a highly aggressive skin cancer that evolves from malignant melanocytes. Despite being the rarest type of skin cancer, melanoma is responsible for most skin cancer-related deaths because of its capability to invade surrounding tissues and its metastatic potential.

Invadopodia are cancer cell specific invasive organelles that have been subjected to various studies. They consist of actin-rich protrusions in the plasma membrane of cancer cells that localize the degradation activity of the extracellular matrix to cell-substrate contact points through the secretion of metalloproteases. They present an important signaling activity where adhesion, membrane trafficking and cytoskeletal remodeling pathways converge.

Invadopodia were identified in several invasive cancer cells including head and neck cancer, breast cancer and melanoma. We have previously shown that *in-situ* melanoma cells derived from patients assemble inactive invadopodia that mature during the transition from *in-situ* to invasive melanoma. These structures allow melanoma cells to cross anatomical boundaries including the basement membrane and could be representative of the invasive and metastatic potential of melanoma. The matrix degradation activity of melanoma is thus correlated to its malignancy stage. In this study, using high-end imaging techniques, we investigated invadopodia assembly and maturation processes in metastatic melanoma. Our objective is to understand the mechanisms of assembly and maturation of invadopodia in the context of melanoma. Based on these findings, we will identify and characterize protein complexes that sustain high invadopodia activity. We will perform high-resolution functional analysis of key identified protein interactions and identify whether they could be new therapeutic targets of importance to alter cancer development.

*Speaker

FTIR and biochemical characterisation of glycosaminoglycans (GAGs) content in ovarian cancer cells and their secretome

Elise Vincent^{1,2}, Valérie Untereiner³, Romain Rivet¹, Isabelle Proult¹,
Ganesh D. Sockalingum², Stéphane Brézillon^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² UR7506, BioSpecT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

³ URCATech, PICT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

Ovarian cancer remains one of the deadliest cancers due to the lack of robust screening methods for early detection. During tumour progression, the extracellular matrix (ECM) is altered and associated with the disorganisation of macromolecules such as collagens and proteoglycans. Glycosaminoglycans (GAGs) are polysaccharides characterised by repeating disaccharide units. In ovarian cancer, a high expression of chondroitin sulphate was described. Thus, GAGs characterisation at the cell level and their secretome is of great interest.

In this study, FTIR spectroscopy was used to characterise three ovarian cancer cell lines (SKOV3, CAOV3, OVCAR3), two Chinese hamster ovarian cells (CHO-K1, pgsA-745) and their secretome. Secreted sulphated GAGs were quantified using the specific Blyscan® test. In parallel, the secretome was measured using a high throughput FTIR unit (INVENIO S, Bruker Optics). Cells were grown overnight on calcium fluoride windows at 1.5x10⁴ cells/mL and analysed, after fixation in 4% paraformaldehyde, at the single cell level using the Spotlight 400 (Perkin Elmer) FTIR microscope. Both secretome and cell FTIR data were pre-processed in the same manner (baseline correction and vector normalisation) and analysed by hierarchical cluster analysis (HCA).

Blyscan® results showed a difference in the capacity of the cells to secrete sulphated GAGs with the following tendency: CHO-K1 > SKOV3 > OVCAR3 > pgsA-745 > CAOV3 with a tenfold increase between CHO-K1 and CAOV3. The cell secretome FTIR spectra revealed specific signatures associated to GAG molecules. HCA analysis of secretome reveals a first group containing CHO-K1 and pgsA-745 cells representing control cells differing only by their capacity of GAG synthesis. The second cluster groups together the ovarian cancer cells SKOV3 and OVCAR3 while CAOV3 appears very distinct from the two groups. At the single cell level, a similar grouping of the CHO cells was observed.

This research has received funding from the ANR (20-CE44-0018 GLYCOTARGET).

*Speaker

FTIR characterisation of chondroitin sulfate E (CS-E) di-, tetra-, and hexasaccharide derivatives and their biotinylated or reduced conjugates

Elise Vincent^{1,2}, Valérie Untereiner³, Florian Chabot⁴, Aude Vibert⁴, Marie Schuler⁴, Romain Rivet¹, Isabelle Proult¹, Chrystel Lopin-Bon⁴, Stéphane Brézillon^{*1}, Ganesh D. Sockalingum²

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² UR7506, BioSpecT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

³ URCATech, PICT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

⁴ Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), UMR7311 CNRS, Orléans – Université d'Orléans

Sulfated glycosaminoglycans (GAGs), namely chondroitin sulfate (CS), dermatan sulfate, keratan sulfate, heparin, and heparan sulfate are linear complex polysaccharides covalently attached to core proteins to form proteoglycans. They are present at the cell surface and in the extracellular matrix and play a key role in the regulation of cellular microenvironmental effectors. To better understand the biological functions of GAGs and particularly of CS-E (4,6-disulfated) at the molecular level, structurally well-defined oligosaccharides are necessary. Chemically synthesized biotinylated conjugates are useful to study the interaction with proteins at both the intra- and extracellular levels. Here, FTIR spectroscopy was used to characterize nine chondroitin oligosaccharides that included biotinylated or reduced CS-E di-, tetra- and hexasaccharides as well as their non-sulfated analogs. Spectral features characteristic of oligosaccharide (1640, 1626, 1565, 1418, 1375, 1160 cm⁻¹), CS-E (1280-1200, 1134, 1065, 1034, 1000, 927, 866-860, 815 cm⁻¹), and biotin (1681, 1460, 1425, 792 cm⁻¹) vibrational modes were identified. FTIR spectroscopy was sensitive enough to reveal structural microheterogeneity allowing distinguishing C-4 and C-6 sulfated isoforms. CS-E and biotin specific signatures were obtained by difference spectra. The PCA plots revealed three distinct groups: biotinylated oligosaccharides, CS-E biotinylated oligosaccharides and CS-E reduced oligosaccharides. Furthermore, the first component, clearly distinguished sulfated from non-sulfated forms whereas component two tended to discriminate according to the chain length. These spectroscopic data may contribute to a better understanding of the molecular and structural properties of these molecules, paving the way for future research on their role in cell internalisation of cell penetrating peptides. This research has received funding from the Agence Nationale de la Recherche (ANR 20-CE44-0018 GLYCOTARGET).

*Speaker

Extracellular vesicles derived from ovarian cancer cell lines discriminated by biochemical and Fourier transform infrared spectroscopy approaches

Lefkothea Pantazi^{1,2}, Valérie Untereiner³, Paolo Rosales^{2,4}, Romain Rivet², Sandra Audonnet⁵, Isabelle Proult², Laurent Ramont^{2,6}, Ganesh D. Sockalingum⁷, Stéphane Brézillon^{*2}

¹ University of Patras, Biochemistry, Biochemical Analysis & Matrix Pathobiology Research Group, Laboratory of Biochemistry, department of Chemistry, Patras,

² Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

³ URCATech, PICT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

⁴ UNNOBA/CIT NOBA (UNNOBA-UNSADA-CONICET), Laboratorio de Microambiente Tumoral, CIBA, Junin,

⁵ URCATech, URCACyt, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

⁶ CHU de Reims, Service Biochimie-Pharmacologie-Toxicologie, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

⁷ UR7506, BioSpecT, Reims, – Université de Reims - Champagne Ardenne

Ovarian cancer is the most lethal cancer among gynaecological malignancies. Due to the lack of early symptoms and screening tools, patients are diagnosed in advanced stages. Cancer invasion and metastasis through the extracellular matrix (ECM) are enhanced by tumour cell Extracellular Vesicles (EV). The aim of this study was to characterise the EVs derived from two ovarian cancer cell lines (ES2 and SKOV3) using biochemical and Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy. EVs were prepared by ultracentrifugation and characterised by Nanoparticle Tracking Analysis. Their surface proteins were assessed by MACSPlex EV kit for human exosomes. The presence of MMP14 and integrin subunits was evaluated in EVs and cell protein extracts by Western immunoblotting. Both EVs and cells were measured by FTIR and data were analysed by hierarchical cluster analysis (HCA). Spectral differences were observed in the lipids and polysaccharides regions both between the SKOV3 and ES2 cells and their corresponding EVs, which allowed a good delineation by HCA. The differences in the biochemical data were confirmed by similar and specific features exhibited in their respective infrared spectral signatures. ES2 EVs exhibited an enrichment in MMP14 in agreement with the aggressiveness of this ovarian cancer metastatic cell line.

*Speaker

L'expression de LRP1 dans des fibroblastes et dans des CAF module différentiellement les fonctions des cellules endothéliales par des signaux paracrines et par le remodelage de la matrice extracellulaire

Julie Martin¹, Auréana Falaise^{*1}, Sara Faour^{1,2}, Christine Terryn³, Louise Huber¹, Émilie Thiébault¹, Cathy Hachet¹, Stéphane Dedieu^{*1}, Stéphanie Salesse^{*1}, Benoît Langlois^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Light, nanomaterials, nanotechnologies, ERL CNRS 7004, Université de Technologie de Troyes – Laboratoire L2n, ERL CNRS 7004, Université de Technologie de Troyes

³ Plate-Forme Imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT) – Université de Reims - Champagne Ardenne

LRP1 est un récepteur d'endocytose multifonctionnel impliqué dans le contrôle de l'agressivité des cellules tumorales, du phénotype des fibroblastes et de l'angiogenèse. Au sein du microenvironnement des cancers mammaires, les fibroblastes associés au cancer (CAF) exercent un rôle majeur dans le contrôle du remodelage de la matrice extracellulaire et de la composition de la niche tumorale. LRP1 est fortement exprimé dans les fibroblastes et les CAF mais son impact sur le comportement des cellules endothéliales reste largement inexploré. Nous avons analysé les effets angio-modulateurs de l'expression de LRP1 dans des fibroblastes murins embryonnaires (MEF) et dans le modèle cellulaire CAF2 éduqué par un cancer du sein. Nous avons utilisé des milieux conditionnés et des matrices dérivées de fibroblastes pour modéliser les effets angiogéniques sur des cellules endothéliales de veine ombilicale (HUVEC). Ni les matrices dérivées de MEFs *knock-out* pour LRP1 (PEA-13) ni leurs sécrétomes ne modifient la migration d'HUVEC par rapport aux cellules sauvages. A l'inverse, les sécrétomes et les matrices dérivées des cellules CAF2 déficientes pour LRP1 stimulent la migration des cellules endothéliales. Nous montrons par un modèle de sphéroïdes que les sécrétomes de PEA-13 n'affectent pas l'angio-invasion des HUVEC. En revanche, les sécrétomes des CAF2 invalidés pour LRP1 stimulent le bourgeonnement endothélial en comparaison aux contrôles. En outre, ils stabilisent les jonctions cellulaires endothéliales périphériques médiées par la VE-cadherin. Une analyse protéomique globale révèle que l'expression de LRP1 dans les CAF orchestre la mobilisation de composants matriciels sécrétés, de récepteurs de surface et de protéines associées à la membrane à la surface des cellules endothéliales, illustrant ainsi l'influence profonde exercée par LRP1 sur les signaux angiogéniques émis par les fibroblastes activés.

*Speakers

Evaluation de l'impact du vieillissement du collagène de type I sur la prolifération cellulaire et l'efficacité des thérapies ciblées dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de mélanome muté BRAFV600E

Laetitia Florent^{*1,2}, Charles Saby¹, Marie-Pierre Courageot¹, Laurence Van Gulick¹, Jade Vanmansart¹, Christine Terryn³, Florian Slimano^{1,4}, Hamid Morjani^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, BioSpecT, F-51100 Reims, France – Université de Reims Champagne Ardenne (URCA)

² CHU Reims, Service Biochimie, F-51100 Reims, France – CHU Reims

³ Université de Reims Champagne-Ardenne, URCATech, F-51100 Reims, France – Université de Reims Champagne Ardenne (URCA)

⁴ CHU Reims, Service Pharmacie, F-51100 Reims, France – CHU Reims

Bien que les mélanomes représentent 10 % des cancers cutanés diagnostiqués en France, ils sont les plus mortels du fait de leur agressivité. Les inhibiteurs de la kinase BRAFV600E, tels que le vémurafénib, induisent des réponses thérapeutiques rapides, mais ces traitements sont associés au développement d'une résistance précoce. Le collagène de type I, principal composant de la MEC, subit au cours du vieillissement un remodelage non-enzymatique modifiant sa structure et ses propriétés mécaniques. Notre étude explore l'impact du vieillissement du collagène de type I sur la croissance cellulaire et l'efficacité des thérapies ciblées dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de mélanome muté BRAFV600E.

In vitro, dans un modèle de culture en matrice 3D, le vieillissement du collagène de type I favorise la croissance des cellules et réduit leur sensibilité au vémurafénib. Il induit également une augmentation de l'expression nucléaire de YAP, un mécano-senseur clé impliqué dans la régulation du comportement cellulaire. L'utilisation d'un modèle de sphéroïdes cultivés en matrice 3D a permis de montrer que le vieillissement du collagène accentue les capacités invasives des cellules, un effet associé à une surexpression du récepteur AXL. *In vivo*, le vémurafénib permet une réduction de la croissance tumorale chez les souris athymiques nude xénogreffées avec des cellules tumorales en présence de collagène jeune, mais cet effet est absent lorsque les cellules sont xénogreffées avec du collagène âgé, en accord avec les données *in vitro*.

En conclusion, nos données suggèrent que le vieillissement du collagène de type I influence la croissance cellulaire, le pouvoir invasif et la sensibilité des cellules de mélanome BRAFV600E au vémurafénib, montrant l'importance de la prise en compte du vieillissement matriciel cutané chez les patients atteints de mélanome BRAFV600E pour la prise en charge thérapeutique de la pathologie.

*Speaker

Compréhension et ciblage thérapeutique des mécanismes de plasticité cellulaire pro-régénératifs dans le contexte de la fibrose pulmonaire

Marine Gautier-Isola^{*1}, Marin Truchi¹, Gregoire Savary², Zicheng Deng³, Kevin Lebrigand¹, Saverio Bellusci⁴, Vladimir Kalinichenko³, Georges Vassaux¹, Nicolas Pottier², Bernard Mari¹

¹ Université Côte d'Azur, UMR CNRS 7275 Inserm 1323, IPMC, FHU-OncoAge, IHU RespiERA, Valbonne, France – Université Côte d'Azur (UCA), Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire UMR7275, Inserm 1323, FHU-OncoAge, IHU Respira

² Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 CNRS - U1277 Inserm – CANTHER, Lille, France – UMR9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille – Institut Pasteur de Lille

³ Phoenix Children's Health Research Institute, Department of Child Health, University of Arizona College of Medicine-Phoenix, Phoenix, AZ, 85004, USA.

⁴ Center for Interstitial and Rare Diseases and Cardiopulmonary Institute, Justus-Liebig-University Gießen, Giessen, Germany.

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie incurable qui se traduit par la formation de foci fibroblastiques, une rigidification de la matrice extracellulaire et une reprogrammation des cellules épithéliales alvéolaires ainsi que de l'endothélium pulmonaire. Nos résultats récents, obtenus par des approches de transcriptomique spatiale et "single cell" dans un modèle murin de fibrose pulmonaire, ont mis en évidence plusieurs sous-populations capillaires (PCEC) qui expriment transitoirement le marqueur *Lrg1* au pic de fibrose mais présentent un profil cinétique décalé chez les animaux âgés, associé à une résolution retardée¹. Chez l'homme, lors d'infections virales transitoires, des PCEC *LRG1+* sont détectées mais pas chez des patients ayant une FPI tardive, ce qui suggère une fonction de *LRG1* dans les étapes précoces de résolution de la fibrose. De plus, *LRG1* est un régulateur de l'angiogenèse qui agit en modulant la signalisation du *TGFβ*, suggérant que ces sous-populations pourraient jouer un rôle central dans la régénération de la niche alvéolaire. Nous souhaitons maintenant cibler ces PCEC par des approches de thérapie ARN par perte (oligonucléotide antisens) ou gain (ARNm) de fonction de *LRG1* à la fois *in vivo* chez la souris et dans des modèles 3D humains *ex vivo* afin de définir l'intérêt thérapeutique de cibler *Lrg1* dans les processus de régénération alvéolaire. Ces molécules seront adressées spécifiquement à l'aide de nanoparticules ciblant les cellules endothéliales pulmonaires. Les perturbations induites par la thérapie ARN sont analysées par imagerie 3D et des analyses transcriptomiques spatiales et à l'échelle de la cellule unique. Ce projet permettrait de mieux comprendre l'importance du compartiment vasculaire dans la FPI et ouvrira la voie à de nouvelles approches thérapeutiques favorisant la régénération de la niche alvéolaire. 1. Truchi, M. *et al.* Aging affects reprogramming of murine pulmonary capillary endothelial cells after lung injury. *bioRxiv* 2023.07.11.548522 (2025) doi:10.1101/2023.07.11.548522.

^{*}Speaker

Influence des peptides d'élastine sur la modification du flux autophagique des cellules musculaires lisses artérielles : nouvelles cibles thérapeutiques ?

Sabrina Haddou^{*1}, Hervé Sartelet¹, Amar Bennasroune¹, Sébastien Blaise¹, Pascal Maurice¹, Béatrice Romier-Crouzet¹, Laurent Duca¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité dans le monde. Dans ce cadre, l'altération du flux autophagique est un déterminant important mais les causes en restent méconnues. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes et éléments moléculaires impliqués est indispensable pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi ces mécanismes, les altérations du dialogue entre les cellules vasculaires et la matrice extracellulaire (MEC) suscitent un intérêt croissant.

Nos travaux antérieurs ont montré que les peptides d'élastine (PE), dérivés de la dégradation de l'élastine, participent activement au développement de diverses pathologies telles que l'athérosclérose, les calcifications vasculaires ou les altérations décrites dans divers syndromes, tel que, le syndrome de Marfan, lors desquelles le processus autophagique est perturbé. Le but de ce travail a été d'étudier l'impact des PE sur l'autophagie dans les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLv) afin de déterminer leur rôle dans cette perturbation.

Nous avons utilisé la lignée MOVAS (CMLv murines) pour évaluer l'effet des PE sur l'autophagie. Nos résultats montrent une inhibition des protéines clés du processus autophagique, telles que LC3-II/LC3-I, pULK1, Beclin 1 et p62. L'analyse fonctionnelle par transfection de LC3-GFP a confirmé une diminution significative des " puncta " LC3 en présence de PE, traduisant un blocage du flux autophagique. Par ailleurs, les PE modifient l'activité des voies de signalisation centrales de l'autophagie, notamment mTOR, AMPK α et PI3KC1A.

Ces données suggèrent que les peptides d'élastine, au travers du complexe récepteur de l'élastine, perturbent le flux autophagique via des voies intracellulaires clés, et pourraient, à ce titre, représenter des médiateurs moléculaires pertinents dans la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les pathologies vasculaires basées sur la biologie de la MEC.

Mots clés : autophagie, élastine, pathologies cardiovasculaires, pharmacologie, voies de signalisation, matrice extracellulaire.

^{*}Speaker

Characterization and purification of hypertrophied hepatic stellate cells and their association with liver fibrosis

Marion Heckmann¹, Nour El Houda Djerir¹, Pierre-Henri Commere², Julien Fernandes³, Guillaume Sarrabayrouse¹, Pascal Bigey¹, Virginie Escriou¹, Céline Hoffmann^{*1}

¹ Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut de Chimie - CNRS Chimie, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris Cité

² Flow Cytometry Platform – Institut Pasteur de Paris – 25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris CEDEX15 - France,

³ BioImagerie Photonique – Photonic BioImaging – Institut Pasteur [Paris], Université Paris Cité

Hepatic fibrosis is a major consequence of chronic liver disease such as metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, which is undergoing a dramatic evolution given the obesity progression worldwide, and has no treatment to date. Hepatic stellate cells (HSCs) play a key role in the fibrosis process, as their activation and transdifferentiation into proliferative, fibrogenic myofibroblasts is a central step in collagen deposition in liver tissue. Recently, it has been shown that different subpopulations of HSC co-exist during fibrogenesis and play different roles in the establishment of fibrosis. Here, using a diet-induced liver fibrosis murine model (choline-deficient amino acid-defined, high fat diet), we characterized a specific subpopulation of hypertrophied HSC (hypHSC) which exhibit exacerbated retinoid droplets and are closely associated to collagen fibers. We reported the existence of hypHSC and its association with collagen deposition in three other mouse fibrosis models as well as in human liver biopsies with fibrosis of different etiologies (obesity, non-alcoholic steatohepatitis, viral hepatitis C and alcoholism). Importantly, we have demonstrated a significant positive correlation between the stage of liver fibrosis and HSC hypertrophy in a cohort of obese patients with hepatic fibrosis. These results led us to hypothesized that hypHSCs may play a direct or indirect role in hepatic fibrosis and may represent a new marker of metabolic liver disease progression (Hoffmann et al., 2020, Scientific Reports). We then developed the purification of hypHSCs from mouse fibrotic liver for transcriptomic analysis. RNA-seq analysis showed very different gene expression profiles for purified hypHSCs and healthy HSCs with 6780 genes significantly differentially expressed. hypHSCs are closely related to liver fibrosis and may have a role in fibrogenesis and RNAseq data obtained from this study will shed light on their signaling pathways. This may allow the identification of potential targets for a therapeutic strategy of liver fibrosis.

*Speaker

Identification and validation of promising factors to mimic the tear film and promote corneal epithelium healing

Daphné Blanchard-Gros¹, Reem Al Monla², Manon Romero³, Marie-Rose Rovere³, Catherine Moali^{*4}, Frédéric Michon², Céline Auxenfans³

¹ Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique – Université Claude Bernard Lyon 1, Centre National de la Recherche Scientifique

² Institut des Neurosciences de Montpellier – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université de Montpellier

³ Banque de Tissus et Cellules des Hospices Civils de Lyon – Hospices Civils de Lyon

⁴ Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique – CNRS : UMR5305, Université Claude Bernard - Lyon I

The cornea is mainly composed of a stratified epithelium supported by a mesenchymal stroma. Diseases and injuries affecting the cornea are a major cause of visual impairment worldwide, second only to cataract. Of critical importance to maintain corneal homeostasis and promote corneal healing is the tear film as demonstrated by the dry eye disease, affecting up to 30% of the elderly, and leading to a progressive opacification of the corneal epithelium. Analysis of tears from patients, using transcriptomic and proteomic approaches, has revealed several overactivated pathways after corneal insults, e.g. EGF, BMP1 and canonical Wnt. Thus, the main goal of our project was to develop and characterize a human model of hemi-corneas to test active factors mimicking the tear film and screen ingredients susceptible to promote epithelial healing. In the first part of the work, a previously-developed model of hemi-corneas, using primary human corneal epithelial cells and keratocytes in a collagen/glycosaminoglycan/chitosan matrix, was evaluated for its ability to recapitulate the terminal differentiation of epithelial cells after its elevation at the air-liquid interface. Then, a functional screening of seven factors at different concentrations was performed using the MTT assay on corneal epithelial cells, from three different donors, in 2D monolayers to characterize their proliferative potential, metabolic activity, and cell viability. The most promising factors were selected for further validation in the hemi-cornea model, both in homeostatic conditions and after epithelial injury (local epithelial abrasion). Our project opens important perspectives for the development of new artificial tear formulations and will contribute to a better understanding of the molecular mechanisms of corneal repair.

*Speaker

LRP-1 acts as a critical modulator of Triple-Negative Breast Cancer Development

Maxence Mocquery-Corre^{*1}, Julie Clachet¹, Abdel-Ilah Aziz^{1,2}, Chloé Jean^{1,3}, Alexandre Berquand¹, Cathy Hachet¹, Lise Chazée¹, Katia Savary¹, Lucille Cartier⁴, Camille Boulagnon Rombi¹, Stéphane Potteaux⁴, Yacine Merrouche⁵, Olivier Micheau⁶, Stéphane Dedieu¹, Jérôme Devy¹, Jessica Thevenard-Devy¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Université Mohammed VI Polytechnique = Mohammed VI Polytechnic University [Ben Guerir]

³ Centre de Recherche en Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication - EA 3804 – Université de Reims Champagne-Ardenne, Université de Reims Champagne-Ardenne : EA3804

⁴ Immuno-Régulation dans les Maladies Auto-Immunes Inflammatoires et le Cancer - EA 7509 – Université de Reims Champagne-Ardenne

⁵ Institut Jean Godinot [Reims] – Unicancer

⁶ Protéines de choc thermique : mort cellulaire, différenciation cellulaire et propriétés tumorigéniques : HSP-PATHIES (CTM UMR 1231) – Center for Translational and Molecular medicine [Dijon - UMR1231]

Triple-negative breast cancers (TNBC) consist in a very aggressive subtype of breast cancer with high metastatic potential, as they do not respond to hormone therapy and few targeted therapies are available as treatment options. During metastatic dissemination, tumor cells undergo a cascade of events including invasion of surrounding tissues, followed by blood vessels intravasation and extravasation mechanisms. We focused on molecular deciphering mediated by the LRP-1 receptor (Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 1) in breast tumor progression using two cell lines of TNBC (HS578-T and 4T1). Performing 2D and 3D invasion tests demonstrates that LRP-1 Knock-out (KO), using CRISPR/cas9 technology, TNBC cells are less invasive than control cells. Cell migration assays and atomic force microscopy (AFM) studies demonstrated that the loss of LRP-1 is accompanied by a decrease in the migratory capacities of cells as well as an increase in their stiffness. hematoxylin-eosin-safranin (HES) staining of spheroid sections demonstrates that the loss of LRP-1 induces structural modifications of extracellular matrix and an increase in the necrotic area. *In vivo*, syngeneic grafts highlight the pro-tumoral role of LRP-1, as well as its ability to regulate intra-tumoral collagen deposition and lymphocyte infiltration. Taken together, these results highlight the cornerstone properties of LRP-1 in TNBC progression through its capacities to regulate the migratory and invasive behaviors of tumor cells, and its ability to modulate tumoral extracellular matrix that could help to immune cell infiltration.

*Speaker

Identification de nanobodies ciblant le récepteur 5-HT7 : caractérisation moléculaire et intérêt thérapeutique

Ana Novak¹, Nadège Hervouet-Coste¹, Chayma El Khamlichi¹, Enora Pigeon¹, Cyril Guimpied¹, Vincent Aucagne¹, Carlo Pifferi¹, Sara Lacerda¹, Gilles Bruneau², Lucie Pellissier², Eric Reiter², Séverine Morisset-Lopez^{*1}

¹ Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301, Orléans – Centre National de la Recherche Scientifique

² Physiologie de la reproduction et des comportements, Nouzilly – Université de Tours, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de Recherche pour l’Agriculture, l’Alimentation et l’Environnement

Des dysfonctionnements au niveau des sphères sensorielles et cognitives sont rencontrés dans de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques comme les troubles du spectre autistique, la schizophrénie ou la dépression et leurs prises en charge représentent un coût élevé pour la société. L’identification de nouvelles pistes thérapeutiques constitue donc un enjeu majeur. Depuis quelques années, le récepteur 5-HT7 de la sérotonine, membre de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), est devenu une cible prometteuse pour le traitement de ces troubles comportementaux (Zareifopoulos and Papatheodoropoulos 2016).

En raison de certaines limitations des molécules synthétiques (manque de biodisponibilité, sélectivité), le développement de nouveaux outils pharmacologiques basés sur le développement d’anticorps et de nanobodies (fragments d’anticorps) a émergé. Les nanobodies sont de petites protéines (~15 kDa) dérivées du domaine variable (VHH) des anticorps à chaîne lourde naturellement présents, avec une haute affinité et sélectivité (Muyldermans, 2013). Grâce à leur forme convexe, ils sont particulièrement intéressants pour cibler des épitopes enfouis, comme ceux présents dans les poches de liaison aux ligands des récepteurs (De Genst et al., 2006; Muyldermans et al., 2009).

Pour identifier des nanobodies dirigés contre le récepteur 5-HT7 humain, nous avons utilisé différents formats d’antigènes pour l’immunisation d’un lama. Après la préparation d’une banque immune et un criblage par phage display, nous avons identifié plusieurs candidats potentiels. Nous avons focalisé nos recherches sur l’un d’entre eux qui se lie à une conformation active du récepteur avec une affinité nonomolaire. Nous avons caractérisé son mécanisme d’action en évaluant son effet sur différentes voies de signalisation associées au récepteur par des approches biochimiques et biophysiques (BRET, Alphascreen, TR-FRET). Enfin, nous avons démontré que ce nanobody passe la barrière hématoencéphalique et qu’il possède des propriétés thérapeutiques dans des modèles précliniques chez la souris.

*Speaker

Emoquine-1: une molécule hybride efficace contre les parasites *Plasmodium* multirésistants, y compris les parasites résistants aux artémisinines à l'état de quiescence

Lucie Paloque^{*1}, Youzhi Li², Michel Nguyen¹, Marion Laurent¹, Sharon Wein³, Shivani Kessavdjee-Djouma¹, Benoit Witkowski⁴, Lise Musset⁵, Jean-Michel Augereau¹, Rachel Cerdan³, Anne Robert¹, Yan Liu², Bernard Meunier¹, Françoise Benoit-Vical¹

¹ Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, LCC-CNRS, Inserm ERL 1289 MAAP, Université de Toulouse, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse cedex, France. – CNRS : UPR8241

² School of Chemical Engineering and Light Industry, Higher Education Mega Center, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006

³ LPHI-Laboratory of Pathogens and Host Immunity, CNRS, INSERM, Université de Montpellier, 34095 Montpellier – CNRS INSERM

⁴ Malaria Unit #5 Monivong bvd, Institut Pasteur du Cambodge, 120210 Phnom Penh

⁵ Laboratoire de Parasitologie, Centre National de Référence du Paludisme, Pôle Zones Endémiques, WHO collaborating Center for Surveillance of Antimalarial Drug Resistance, Institut Pasteur de la Guyane, 97306 Cayenne

Les thérapies combinées à base d'artémisinine sont utilisées depuis une vingtaine d'années en traitement de première intention du paludisme afin de contrer les résistances du parasite *Plasmodium falciparum* aux autres molécules antipaludiques. Cependant, des parasites également résistants aux artémisinines sont apparus dès 2006 en Asie et sont aujourd'hui largement présents, y compris en Afrique où se concentrent plus de 90% des cas de paludisme. Cette résistance aux artémisinines, due à l'entrée dans un état quiescent (dormant) des parasites durant le traitement, entraîne un ralentissement de la clairance parasitaire chez le patient et augmente la fréquence des échecs thérapeutiques. Afin de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques, de nouveaux composés hybrides ont été conçus, synthétisés et évalués contre différentes souches de *P. falciparum*. Parmi ces hybrides, l'émoquine-1 s'est révélée la plus active sur le parasite, avec des activités antipaludiques du même ordre que les antipaludiques actuels (CI50 = 20-50 nM). Cependant, cette molécule conserve son activité sur tous les isolats de terrain multirésistants testés, provenant du Cambodge et de la Guyane, ne montre pas de résistance croisée avec les artémisinines, et est également très active contre les parasites résistants à l'artémisinine lorsqu'ils sont en état quiescent. Par ailleurs, l'émoquine-1 présente un indice de sélectivité élevé par rapport aux cellules de mammifères. *In vivo*, l'émoquine-1 est active contre un modèle murin de paludisme à la fois par voie orale, et par voie intrapéritonéale avec une guérison totale des souris traitées, sans aucune rechute, faisant de l'émoquine-1 un candidat idéal pour lutter contre les parasites *Plasmodium* multirésistants. L'émoquine-1 confirme l'effet synergique de sa structure chimique hybride par rapport à la combinaison de ses 2 pharmacophores, ce qui permet d'obtenir une nouvelle structure chimique originale répondant aux paramètres stricts des nouveaux médicaments antipaludiques.

^{*}Speaker

The interaction network of the small leucine-rich proteoglycans

Romain Rivet^{*1}, Sylvie Ricard-Blum², Nicolas Belloy^{1,3}, Laurent Ramont^{1,4},
Stéphane Brézillon¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires – Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS

³ URCATech - P3M – Université de Reims Champagne-Ardenne

⁴ Service Biochimie-Pharmacologie-Toxicologie – CHU Reims

The eighteen mammalian small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) share a common 3D arch-shaped structure and are divided into five classes (I-V), which contain a variable number of leucine-rich repeats. They interact with numerous proteins in the extracellular matrix, at the cell surface and in the cell *via* their core proteins and/or their glycosaminoglycan chains. We generated a comprehensive interaction network of the mammalian SLRPs using interaction data from MatrixDB and IntAct databases and manual curation of the literature. The interactome was visualized with Cytoscape and analyzed using the Reactome Pathway Knowledgebase and Metascape.

The eighteen SLRPs establish 474 interactions involving 365 unique partners. A single partner, collagen I, was common to the five classes, classes I and II being the most interconnected SLRP classes. Class II, comprising fibromodulin (FMOD), keratocan, lumican, osteomodulin and prolargin (PRELP), had the highest number of partners (170). The biological pathways ‘Extracellular matrix organization’, ‘Signal Transduction’ and ‘Immune system’ were enriched to various extent in the five classes, reflecting their common functions. Several pathways were specifically enriched in a SLRP class, ‘Gene transcription’ in class I, ‘Programmed cell death’ in class II, ‘Cell cycle’ in class III, ‘Autophagy’ and ‘Muscle contraction’ in class V. We also showed that the SLRP network was rewired in a colon cancer cell line (HCT 116) compared to non-cancer cell line (HEK293) due to a 3-fold increase in the number of interactions of classes II (FMOD, PRELP) and III (Podocan).

These results pave the way to studies aiming at deciphering the mechanisms underlying the roles of SLRPs in health and disease using the SLRP network as a scaffold to generate cell-, tissue- and/or disease-specific subnetworks by integrating transcriptomic and proteomic data.

^{*}Speaker

Ciblage sélectif de TSP-1/CD47 : une opportunité thérapeutique innovante contre la thrombose

Gaëlle Rousselet^{*1}, Christophe Schneider¹, Alexandre Raoul², Olivier Bocquet¹, Adeline Porcherie², Véronique Regnault³, Albin Jeanne², Pascal Maurice¹, Stéphane Dedieu¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Apmonia Therapeutics SAS, Reims – Entreprise privée

³ Université de Lorraine, INSERM U1116 DCAC, Nancy – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, université de lorraine

Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès dans le monde, les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde étant les affections les plus fréquentes. Les plaquettes jouent un rôle central dans l'hémostase primaire et la thrombose artérielle. Si les traitements antiplaquettaires actuels sont efficaces, leur principale limite reste le risque accru d'hémorragie. Cette limitation a conduit à explorer de nouvelles cibles thérapeutiques inhibant la thrombose sans compromettre l'hémostase.

La thrombospondine-1 (TSP-1), glycoprotéine matricielle soluble libérée des granules alpha lors de l'activation plaquettaire, soutient cette dernière par interaction avec le récepteur CD47 qui module la voie de l'oxyde nitrique (NO)/GMPc/PKG. Cibler l'axe TSP-1/CD47 représente donc une opportunité thérapeutique prometteuse. Dans notre laboratoire, un effort spécifique a été déployé pour cibler cette voie avec le développement du dodécapeptide cyclique TAX2 agissant comme un inhibiteur orthostérique de cette interaction. Des études préliminaires ont démontré les propriétés antithrombotiques de TAX2 *in vitro*, inhibant l'agrégation et l'adhérence plaquettaires, ainsi qu'*in vivo*, réduisant la thrombose carotidienne sans prolonger le temps de saignement.

L'étude actuelle vise à documenter le mécanisme d'action de TAX2 dans la modulation de la fonction plaquettaire et la prévention de la thrombose. Des analyses des voies de signalisation révèlent que TAX2 diminue la phosphorylation de protéines clés (LAT, PI3K, AKT, SRC), réduit modérément la sécrétion granulaire, réduit l'activation de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$ et la fixation du fibrinogène. TAX2 augmente également les niveaux de GMPc intracellulaires, indépendamment du récepteur CD36. L'association de TAX2 à de faibles doses de tirofiban, antagoniste de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$, atteint une efficacité comparable à des concentrations plus élevées de tirofiban seul.

En conclusion, ces données consolident le potentiel thérapeutique de TAX2 en tant que médicament antithrombotique associé à un faible risque hémorragique, précise son mode d'action et appuie une combinaison thérapeutique avec d'autres antiagrégants plaquettaires.

*Speaker

Identification de cibles thérapeutiques dans le cancer par profilage moléculaire et analyse prédictive des dynamiques de réponse pharmacologique de cellules vivantes

Jérémie Roux^{*1,2}

¹ Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire – Centre National de la Recherche Scientifique, Université Côte d’Azur

² Modélisation et commande de systèmes biologiques et écologiques – Inria Sophia Antipolis - Méditerranée, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Institut Sophia Agrobiotech

Nous avons développé une approche innovante de pharmacologie des systèmes pour identifier les origines moléculaires de l’hétérogénéité de réponses aux traitements anticancéreux, un enjeu majeur pour les thérapies de demain. Prédire la réponse de cellules cancéreuses aux effecteurs immunitaires et à la radiothérapie, associant imagerie de cellule vivantes et IA, nous permet d’isoler des cellules uniques dans leurs états transitoires de sensibilité ou de tolérance à un traitement, pour en faire leur profilage moléculaire. Ce profilage transcriptomique prédictif permet l’identification et la validation fonctionnelle de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces cibles de nouvelle génération sont uniques car elles agissent sur la transition d’une cellule tumorale depuis son état de résistance vers la sensibilité à un traitement primaire, et constituent ainsi des cibles de combinaisons thérapeutiques rationnelles, pour augmenter le taux de réussite des radiothérapies et des immunothérapies en cours de développement. Je présenterai l’approche fate-seq et les résultats obtenus en collaboration avec le groupe MaCBES de l’INRIA, à partir de nos ensembles de données de réponses cellulaires aux effecteurs immunitaires dans un panel de 2 lignées cellulaires humaines de cancers gastro-intestinaux.

^{*}Speaker

Collagen IV-derived peptides inhibit colorectal cancer development

Vivien Paturel¹, Christine Terryn², Romain Rivet¹, Aurélie Dupont-Deshorgue¹, Lucile Cadoret¹, Stéphanie Baud¹, Christophe Schneider^{*1}, Sylvie Brassart-Pasco^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² URCATech, PICT – Université de Reims Champagne-Ardenne,

Extracellular matrix (ECM) is a complex network of macromolecules that regulates cellular activity. The QS13 peptide, derived from the NC1 $\alpha 4(\text{IV})$ collagen domain (Tumstatin), was previously reported to interact with $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha \nu \beta 3$ integrins and to inhibit neo-angiogenesis and melanoma growth *in vivo* by limiting the migration of endothelial and tumor cells. However, this peptide was not fully soluble in aqueous solution and, to solve this problem, hydrophobic amino acids were substituted by hydrophilic ones. The ability of the new designed peptides to bind $\alpha \nu \beta 3$ and $\alpha 5\beta 1$ integrins was assessed by molecular docking experiments. Regarding to structural and physicochemical parameters, one peptide, named QS-13-3 was selected for further *in vitro* studies.

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related deaths worldwide and current therapies often lead to significant side effects. We tested the ability of the QS-13 and QS-13-3 peptides in this model. Both peptides reduced the proliferation, migration and invasion of tumor and endothelial cells. QS-13 and QS-13-3 also reduced *in vitro* pseudo-tube formation on Matrigel® and *ex vivo* sprouting in a mouse aortic ring model. A multicellular spheroid model demonstrated reduced spheroid size and endothelial cell penetration under the influence of both peptides. A direct binding to MMP14 was shown by *in silico* docking experiments. A 95% inhibition of MMP-14 proteolytic activity was obtained *in vitro*, that may explain, at least in part, the anti-migratory effects of both peptides. An *in vivo* tumor growth study was finally conducted in a mouse colorectal cancer model. Both peptides significantly inhibited tumor growth and peri-tumoral angiogenesis.

To conclude, QS-13-3 appears to be a promising peptide in the development of new therapeutic strategies to limit colorectal cancer progression.

*Speaker

A FGFR3 decoy receptor attenuates lung fibroblast-to-myofibroblast transition and pulmonary fibrosis

Célia Scribe^{*1}, Diogo Gonçalves², Pierre Dellugat², Marine Gautier-Isola¹, Guylène Rignol², Claire Ghilain², Raphael Marsault², Laura Etasse², Marin Truchi³, Jessica Mille¹, Laetitia Guardini¹, Georges Vassaux¹, Justin Delgado Cohen⁴, Javier Garcia-Pizarro², Christian Czech², Bernard Mari¹, Corentin Herbert²

¹ Université Côte d'Azur, UMR CNRS 7275 Inserm 1323, IPMC, IHU RespirERA, Valbonne, France – CNRS

² Pfizer, Worldwide Research and Development, Rare Disease, Nice France – Pfizer

³ Université Côte d'Azur, UMR CNRS 7275 Inserm 1323, IPMC, IHU RespirERA, Valbonne, France – Université de Nice Sophia-Antipolis

⁴ BioMedicine Design, Pfizer Research & Development, 610 main Street, Cambridge, MA 02139, USA – Pfizer

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) results from dysfunctional wound repair involving fibroblasts, epithelial cells, and macrophages which respond to multiple soluble and matrix factors. Fibroblast growth factor (FGF) signaling is implicated in the pathogenesis of lung fibrosis. Individual FGF ligands may exert pro- and anti-fibrotic effects, depending on the responding cell, the expression level of the FGF receptors (FGFR1-4) and the context of other signaling molecules such as Transforming growth factor β . To better understand functions of FGFs on IPF, we evaluated the effect of a modified version of a FGFR3 decoy receptor (1), that specifically sequesters FGFR3 ligands as a potential anti-fibrotic drug.

The effect of several FGFs in the presence or absence of the FGF trap was evaluated in vitro on human lung fibroblasts from healthy and IPF patients on various fibrotic parameters such as cell proliferation, cell contraction, and modulation of signaling pathways. The effect of the FGF trap was also assessed in vivo on the bleomycin (BLM) mouse model by monitoring mice body weight, Ashcroft score and soluble collagen content.

Our results revealed that FGFs (mainly FGF2) stimulate fibroblasts proliferation, contraction, and expression of various fibrotic markers. The FGF trap was able to reduce this FGF mediated pro-fibrotic phenotype. In the BLM mouse model, the FGF trap partially reversed lung fibrosis, as evidenced by a reduced body weight loss as well as diminution of the Ashcroft score, and soluble collagen content in lung samples.

Our data demonstrate the potential of targeting FGFR signaling as a novel therapy for IPF.

^{*}Speaker

Development of functional carbon dots against dental infections

Océane Seivert^{*1}, Eri Hirata², Junyue Qu², Atsuro Yokoyama², Alberto Bianco¹

¹ CNRS, Immunologie, Immunopathologie et Chimie Thérapeutique (I2CT), ISIS, University of Strasbourg – CNRS : UPR3572

² Department of Oral Functional Prosthodontics, Division of Oral Functional Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060-8586

Since their discovery in 2004, carbon dots (CDs) have garnered considerable attention due to their excellent chemophysical properties, including tunable fluorescence, good biocompatibility, and easy-preparation.(1) These advantages make CDs versatile in applications such as sensing, catalysis, energy storage, and biomedicine.(2) Peri-implantitis, an infectious illness caused by gram-negative anaerobic bacteria, is a complication that might appear after dental implant surgery. The current treatment involves the use of antibiotic (minocycline). However, when administered intravenously or by internal administration, only a small amount of the drug reaches the site of action, therefore, local administration of minocycline is more effective. In this context red-emissive CDs were synthesized from polythiophene phenylpropionic acid (PPA) through hydrothermal carbonization.(3) Two strategies were explored: 1) The use of CDs and functionalized CDs to complex minocycline, and 2) The covalent functionalization of CDs with different ligands for potential antibacterial activity without the use of an antibiotic. Preliminary data indicate that the two strategies exhibit efficient antibacterial ability, and further experiments are ongoing. (1) X. Xu, R. Ray, Y. Gu, H. J. Ploehn, L. Gearheart, K. Raker, W. A. Scrivens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12736–12737.

(2) B. Wang, S. Lu, *Matter* **2022**, *5*, 110-149.

(3) D.-K. Ji, G. Reina, S. Guo, M. Eredia, P. Samorì, C. Ménard-Moyon, A. Bianco, *Nanoscale Horiz.*, **2020**, *5*, 1240-1249

^{*}Speaker

IMAGERIE BIOMEDICALE

Evaluation and modelling of vascular microstructures evolution during normal and pathological aging using synchrotron X-ray three-dimensional microtomography

Alexandra Fontaine¹, Dênnis Da Silva^{1,2}, Xiaowen Liang^{1,2}, Aicha Ben Zemzem¹, Laetitia Vanalderwiert¹, Béatrice Romier-Crouzet¹, Sébastien Blaise¹, Anne-Elisabeth Molza¹, Hua Wong¹, Jean-Charles Boisson³, Edith Grall⁴, Guillaume Dollé⁵, Florian Blachère⁶, Stéphanie Salmon⁵, Stéphanie Baud¹, Luiz-Angelo Steffene³, Pierre Beausery⁴, Timm Weitkamp⁷, Nicolas Passat², Laurent Debelle¹, Sébastien Almagro^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

Vascular aging is characterized by slow, insidious, and asymptomatic alterations of vascular microstructures, such as the elastic lamellae. Nevertheless, the early events forecasting these alterations remain mostly undocumented. To address this critical question, MEDyC uses synchrotron X-ray microcomputed imaging to capture the discrete and fine alterations occurring during the silent phases of the aging process in mouse in normal and pathological conditions. For a single aorta, tomographic volume images of $3948 \times 3948 \times 2048$ voxels (voxel size $0.65 \mu\text{m}$) are recorded in the thoracic to abdominal region of the aorta. Finding, extracting, and analysing these massive and information-rich data is a considerable challenge. Indeed, they contain a wide range of details at different scales, which induces semantic noise in addition to acquisition noise that may disturb the analysis. We have developed a prototype of a fully automated segmentation approach, able to process the images by relying both on standard image processing paradigms and deep-learning strategies (Siamese networks). We are now able to measure and compare intramural features in aorta from animals experiencing normal (C57Bl6J strain) or pathologic (db/db strain, diabetes) aging. The results obtained so far show that diabetic mice have smoother elastic lamellae than normal mice at the same age. Lamellae from diabetic mice have lost 24.8% of their reserve length. This effect is consistent with the fact that diabetic individuals are hypertensive. Further, we observe a concomitant loss of the lattice-like filamentous structure we have discovered within elastic lamellae. We are currently collecting more data from healthy and diabetic animals (2-24 months, $n = 15$ for each time point) with the objective of modelling and predicting the evolution of aortic features during aging (ANR MODELAGE project).

*Speaker

Optimisation de la transmission parallèle pour l'IRM 7T de la moelle épinière avec des acquisitions plus rapides et une résolution spatiale plus élevée

Charles Betemps^{1,2}, Joseph Brégeat³, Vincent Gras³, Virginie Callot^{1,2}, Aurelien Destruel^{*1,2}

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France – Aix-Marseille Université - AMU, CNRS

² APMH, Hôpital Universitaire Timone, CEMEREM, Marseille, France – Hôpital de la Timone [CHU - APMH]

³ Paris-Saclay University, CEA, CNRS, BAOBAB, Neurospin, Gif-sur-yvette, France – NeuroSpin-CEA

Contexte : L'IRM de la moelle épinière à ultra-haut champ (≥ 7 T) représente un défi à cause de son petit diamètre (~ 1 cm) et des inhomogénéités du champ radiofréquence (RF). Une résolution spatiale de $0,2 \times 0,2$ mm² dans le plan axial est visée pour visualiser des structures et anomalies non visibles en IRM clinique. La transmission parallèle (pTx), récemment implémentée dans la moelle épinière pour homogénéiser le signal, pourrait être utilisée pour " zoomer " sur la moelle épinière en annulant le signal à l'extérieur de la région d'intérêt (ROI), ce qui est requis pour empêcher la dégradation de la qualité d'image. Dans cette étude, cette méthode de réduction du champ de vue (rFOV) est développée, visant à atteindre une haute résolution spatiale dans un temps d'acquisition clinique (~ 10 min), ou à réduire ce temps en maintenant la résolution.

Matériels et Méthodes : Les impulsions radiofréquences pTx ont été optimisées pour le rFOV pour une séquence 3D écho-de-gradient sur fantôme à 7T. Une résolution initiale de $0,78 \times 0,78 \times 2,5$ mm³ et un FOV de $184 \times 200 \times 240$ mm³ ont été choisis pour une acquisition ~ 10 min. Le rFOV a ensuite été utilisé pour augmenter la résolution ou pour réduire le temps d'acquisition en diminuant le FOV à $80 \times 80 \times 200$ mm³.

Résultats : La méthode rFOV permet de réduire l'excitation en dehors de la ROI, ce qui a permis d'obtenir une résolution de $0,2 \times 0,2$ mm² en moins de 10 minutes. Cette méthode a également permis de réduire le TA de 60% en maintenant la résolution.

Conclusion : Cette méthode sera prochainement évaluée in vivo, et pourra rendre possible l'imagerie 3D à très hautes résolutions (pour visualiser des petites lésions médullaires, par exemple) sans augmentation du temps d'acquisition. De plus, l'accélération de séquences pourra améliorer le confort des patients et réduire les artéfacts de mouvement.

*Speaker

INNOVATION ET VALORISATION INDUSTRIELLE

Innovative Approaches to Diagnose and Treat Collagen Deposition in Fibrotic Disorders

Laura Chastagnier^{*1}, Priscillia Lagoutte¹, Catherine Moali¹, Vadon-Le Goff Sandrine¹

¹ Tissue Biology and Therapeutic Engineering Laboratory (LBTI), UMR5305 CNRS / University of Lyon – CNRS

Fibrosis is a pathological condition characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix, particularly fibrillar collagens, leading to impaired tissue function. With fibrotic disorders contributing to approximately 35% of global mortality, there is a critical need for effective diagnostic and therapeutic strategies.

This study introduces novel antibody fragments (nanobodies), specifically targeting PCPE1 (Pro-collagen C-proteinase enhancer 1), a protein overexpressed in most fibrotic conditions and known to be an enhancer of BMP-1 (Bone morphogenetic protein 1), a key protease in collagen biosynthesis. The aim is to develop innovative nanobodies to improve both diagnosis and treatment of fibrotic diseases.

Our nanobodies were generated using two complementary approaches: *in vivo* selection based on the immunization of a lama and *in vitro* selection using a synthetic library of VHHs. Their affinity for PCPE1 and ability to inhibit the PCPE1/procollagen interaction were assessed by surface plasmon resonance (SPR). The effect of these nanobodies on procollagen maturation was evaluated *in vitro* and in human cell-based models of fibrosis.

Out of twenty initial candidates, two nanobodies were selected as tight binders of PCPE1 with nanomolar affinity. The diabodies D1 and D3 were constructed by fusing two nanobodies and demonstrated high binding affinity for PCPE1 (KD ~0.32 nM) and fully abolished PCPE1-induced mini-procollagen cleavage *in vitro*. In primary human dermal fibroblast (HDF) cultures, treatment with the diabodies significantly inhibited type I procollagen processing, evidenced by a marked reduction in C-propeptide release.

In conclusion, we report the first antagonists of PCPE1 with nanomolar affinity and potent anti-fibrotic activity. These nano/diabodies combine high specificity and affinity for PCPE1, high stability and small size, making them suitable for deep tissue penetration. They show strong potential as therapeutic agents to halt fibrotic progression and as diagnostic tools when conjugated to fluorescent or radioactive markers for early detection of fibrotic tissues.

^{*}Speaker

OUTILS INNOVANTS ET MEDECINE PERSONNALISEE

Toward diagnostic and therapeutic biomarkers: Immunometabolic profiling of Myeloid-Derived Suppressor Cells in clinical contexts

Jessica Bettinger^{*1}, Thomas Moulinet^{1,2}, Laura Boulange¹, Alizée Etlicher¹, David Moulin¹, Maud D'aveni-Piney^{1,3}

¹ Ingénierie Moléculaire, Cellulaire et Physiopathologie – Université de Lorraine, Centre National de la Recherche Scientifique

² CHRU de Nancy, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique – Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Université de Lorraine, CHRU Nancy, France

³ CHRU de Nancy, Département d'Hématologie – Département d'Hématologie, Université de Lorraine, CHRU Nancy, France

Introduction

Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous population of immature myeloid cells capable of silencing both innate and adaptive immune responses playing therefore an ambivalent role dependent on the context (e.g. cancer, autoimmune disease). This study aims to phenotypically and metabolically characterize MDSCs from patient's samples in diverse contexts (mobilization by G-CSF, post-transplantation, lupus) and to establish an immunosuppressive-linked phenotypic signature.

Methods

Mononuclear cells from bone marrow patients' samples collected 1- or 3-months post-transplantation were isolated. Expression of several key markers of MDSCs was analyzed by flow cytometry as the metabolic phenotype, using an optimized MetFlow method. Unsupervised analysis using algorithms including t-SNE further clarified whether potential differences remained relevant after normalization. These metabolic data were correlated with immunosuppression assessed by flow cytometry through activation and proliferation of T cells.

Results

Membrane expression of CCR7, a marker involved in cell migration to lymph nodes, and immune checkpoint inhibitors PD-L1, LAG-3 and 2B4 expressions were significantly decreased in relapsed patients. MDSCs exhibit an overall cellular metabolism that appears lower than their HLA-DR+ myeloid counterparts across the explored pathways.

Conclusions & perspectives

This study characterized the phenotypic and metabolic profiles of MDSCs in various pathological contexts, revealing their specific immunosuppressive signature and globally reduced metabolism compared to HLA-DR+ myeloid cells.

Interest in understanding the immunological mechanisms involved in the pathophysiology of many diseases is growing. The correlation between phenotypic / functional properties of cells and clinical-biological data takes part in a translational framework, where characterization of cells such as MDSCs might help diagnostic, predictive and therapeutic methods and finally improve the care of many patients.

^{*}Speaker

Développement de systèmes d'administration de médicaments à base de protéines utilisant des microparticules de CaCO_3

Lara Biny^{*1}, Daria Kalenichenko¹, Igor Nabiev¹, Alyona Sukhanova¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne – EA7506 BioSpecT

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, nécessitant le développement de systèmes innovants d'administration de médicaments pour améliorer l'efficacité thérapeutique et limiter les effets secondaires des traitements traditionnels. Les microparticules (MPs) poreuses de carbonate de calcium (CaCO_3), biocompatibles et biodégradables, offrent un excellent potentiel pour la libération contrôlée d'agents thérapeutiques. Cette étude vise à optimiser la synthèse des MPs, à les recouvrir de polyélectrolytes pour obtenir une structure cœur/coquille et à évaluer différentes stratégies de chargement de la protéine modèle afin d'optimiser l'efficacité de chargement.

Deux méthodes de chargement ont été comparées : la coprécipitation et la diffusion passive. L'efficacité de charge protéique était maximale lorsqu'une faible quantité de protéine était introduite dans le mélange réactionnel ou dans la suspension de MPs. Les MPs de CaCO_3 synthétisées présentaient une morphologie sphérique, une taille de 2 à 3 μm et une charge de surface négative. Les MPs cœur/coquille ont été obtenues par dépôt couche par couche (LbL) de polyélectrolytes PAH/PSS sur les MPs chargées en protéines. Une couche de quantum dots (QDs) CdSe/ZnS a été intégrée entre deux couches de PAH pour assurer leur détection par fluorescence. Ces QDs ont été préalablement soumis à un échange de ligands et solubilisés avec des dérivés PEG portant des fonctions thiols et carboxyles afin de garantir leur compatibilité en milieu aqueux. Leur incorporation dans la coquille des MPs préserve leur structure et permet leur vectorisation ultérieure, conduisant à des MPs multifonctionnelles.

Les résultats montrent que les protéines peuvent être chargées dans les MPs de CaCO_3 homogènes avec une efficacité suffisante et que les MPs développés dans cette étude peuvent servir de plateforme pour le développement de systèmes d'administration de médicaments utilisé dans le traitement ciblé du cancer.

^{*}Speaker

Transmission of Alzheimer's disease pathology in primates induce cerebral transcriptomic changes and cognitive impairments

Léo Dupuis¹, Lolie Garcia¹, Suzanne Lam¹, Fanny Petit¹, Anne-Sophie Herard¹, Suzana Boluda², Sabiha Eddarkaoui³, Martine Guillermier, Luc Buée³, Charles Duyckaerts², Stéphane Haik², Jean-Luc Picq¹, Hélène Hirbec⁴, Marc Dhenain^{*1}

¹ Laboratoire des Maladies Neurodégénératives - UMR 9199 – Molecular Imaging Research Center [Fontenay-aux-Roses], Centre National de la Recherche Scientifique

² Institut du Cerveau – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CHU Pitié-Salpêtrière [AP-HP], Sorbonne Université, Centre National de la Recherche Scientifique

³ Alzheimer & Tauopathies – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM

⁴ Institut de Génomique Fonctionnelle – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Montpellier, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1191, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5203

Amyloid- β ($A\beta$) pathology transmission has been described in patients following iatrogenic exposure to compounds contaminated with $A\beta$ proteins. It can induce cerebral $A\beta$ amyloid angiopathy resulting in brain hemorrhages and devastating clinical impacts. Iatrogenic transmission of tau pathology is also suspected but not experimentally proven. In both scenarios, lesions were detected several decades after the putatively triggering medico-surgical act. Here, we inoculated Alzheimer's disease or control brain extracts in the posterior cingulate cortex and underlying corpus callosum of young-adult primates (*Microcebus murinus*). This led to widespread $A\beta$ and tau pathologies in all of the Alzheimer-inoculated animals following a 21-month-long incubation period (n=12) whereas none of the control brain extract-inoculated animals developed such lesions (n=6). Amyloid- β deposition affected almost all cortical regions. Tau pathology lesions were also detected in $A\beta$ -deposit-free regions distant from the inoculation sites (e.g. in the entorhinal cortex), while some regions adjacent, but not connected, to the inoculation sites were spared (e.g. the occipital cortex). Alzheimer-inoculated animals developed cognitive deficits and cerebral atrophy compared to controls. This is the first experimental demonstration that tau can be transmitted by human brain extracts inoculations in a primate. We also showed for the first time that the transmission of widespread $A\beta$ and tau pathologies can be associated with cognitive decline. Bulk transcriptomic evaluation in regions presenting with amyloid deposits highlighted dysregulation of pathways involved in mitochondrial metabolism, neurogenesis and lymphocyte activation providing some clues on early mechanisms involved in reaction to amyloid pathology in primates.

*Speaker

Antibody functionalized lipoprotein complexes (LPC) including a repolarizing drug for the targeted therapy of atherosclerosis

Mathilde Ragues* , Yaelle Guiberteau , Valentine Michel , Amina Sarah Henni Mansour , Veronique Giudicelli , Sofia Kossida , Florence Ottonnes ¹, Gisèle Clofent-Sanchez , Marie-Josée Jacobin-Valat

¹ Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques (CRMSB) – CNRS : UMR5536, Université Victor Segalen - Bordeaux II, CNRS

Background and Aims

Macrophages (MPs) are overwhelmingly present in atheroma plaques and play a pivotal role in atherogenesis. Within atherosclerotic lesions, distinct subsets of MPs coexist including inflammatory MPs (infMPs) and foam cell MPs (FMs), which signify disease progression and regulatory MPs (regMPs), indicative of plaque regression. A growing body of literature suggests that promoting MP polarization towards the regMP phenotype using chemical or naturally derived compounds can significantly contribute to the reduction of atherosclerotic plaques.

This research aims to engineer biomimetic lipoprotein complexes (LPC) as a targeted therapeutic approach for atherosclerosis. LPCs are designed to incorporate conjugated linoleic acid (CLA) to limit foam cell formation and alleviate inflammation while being functionalized with human antibodies (HuAbs) specifically targeting FMs.

Methods

The HuAbs were obtained through a dual in vivo/in vitro phage-display selection, firstly in an atheromatous animal model and secondly using a human pathophysiological FM model. Following a prescreening ELISA assay conducted with individual HuAb clones, VH and VL sequences were analyzed using IMGT V-Quest software after Sanger sequencing. These sequences were compared to a Next-Generation Sequencing (NGS) library derived from the in vivo-selected HuAbs. Antibody reactivity was validated (1) by flow cytometry using FMs and unstimulated MPs and (2) by immunohistochemistry on aortic sections from ApoE^{-/-} mice.

Results

Three rounds of in vitro selection on FMs yielded 1.9×10^7 HuAbs. Of 192 HuAbs shortlisted via ELISA from 1,000 individualized clones, 93 had VH/VL sequences accurately identified in the IMGT database. The top 10 HuAbs, based on their reactivity in flow cytometry, immunohistochemistry and occurrence in the NGS library, were selected.

Conclusions

This innovative in vivo/in vitro phage display method successfully identified HuAbs specific to FMs. The next step involves reformatting these top 10 candidates into soluble HuAb fragments for conjugation onto LPCs, enabling precise delivery of the therapeutic agents directly to the atherosclerotic plaques.

*Speaker

Development of vascularized liver-on-a-chip models for biomedical applications

Dominique Baran¹, Lynda Aoudjehane^{2,3}, Brenda Nieto-Rivera¹, Dulanji Galappaththi¹, Mathieu Hautefeuille¹, Wenjin Xiao^{*1}

¹ Développement, Adaptation, Vieillessement (Dev2A) – Institut de Biologie Paris-Seine, Sorbonne Université

² IHU-ICAN – CHU Pitié-Salpêtrière [AP-HP]

³ UMRS1166 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Sorbonne Université

Recent advances in mechanobiology and microtechnology have driven the development of organ-on-a-chip (OoC) platforms-biomimetic in vitro models that integrate key physiological cues such as geometry, mechanics, fluid dynamics, and biochemical gradients. These microphysiological systems help preserve primary cell functions and more accurately replicate tissue behavior, overcoming the limitations of traditional *in vitro* cultures. Our work focuses on combining vascular engineering with OoC technology to develop advanced vascularized models incorporating mechanical control of luminal pressure, shear stress, and interstitial flow. These platforms provide insights into tissue behavior under physiological and pathological conditions, paving the way for a better understanding of disease mechanisms and potential therapeutic strategies. Currently, we are developing a vascularized human liver-on-a-chip model to investigate the role of mechanical stimuli in liver homeostasis, regeneration, and fibrosis. Using microfluidic devices, we integrate liver spheroids containing pre-developed internal vasculature into an engineered vascular bed, enabling functional anastomosis. Primary hepatocytes derived from patient biopsies are co-cultured with non-parenchymal cells on a microwell-based microfluidic chip, self-assembling into spheroids while maintaining hepatic functions. Under external flow, liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) self-organize within the spheroids, forming a vascular network with luminal structures, whereas static cultures exhibit a more random cell distribution. To further advance patient-specific liver models, endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) are incorporated into ECM-based hydrogels, forming vascular networks under interstitial flow. By integrating mechanical and biochemical stimuli, this work aims to establish a patient-specific microphysiological system, driving advancements in regenerative medicine and disease modeling.

*Speaker

INGENIERIE ET TECHNOLOGIES POUR LA SANTE

Deciphering the 3D Architecture of Invadopodia through STORM Super-Resolution Microscopy

Rana Abdallah*¹

¹ Université de Strasbourg- Faculté de pharmacie – Philippe Rondé

Authors: Abdallah R, Carl P, Justiniano H, Dujardin D, Didier P and Rondé P

Invadopodia are actin-rich protrusions in cancer cells that play a key role in extracellular matrix (ECM) degradation, facilitating tumor invasion and metastasis. Models on invadopodia formation have been proposed based on classical fluorescence microscopy and time-laps video-microscopy but the precise localization at nanoscale resolution of key proteins implicated in the maturation step that convert immature invadopodia to fully degradative structures remains to be precisely determined. In this study, we used 3D STORM (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy) to investigate the spatial organization of Pyk2, Tks5, cortactin, and actin in melanoma cells.

We first compared different fixation methods (PFA/PBS, GA/PEM, PFA/PEM) and identified the most suitable for preserving invadopodia structure. Next, we developed an algorithm for correcting drift in the two channels, based on the use of fluorescent nanobeads, and optimised all the methods and constraints associated with STORM imaging. Thus, by optimizing fixation and imaging conditions, we achieved high-resolution visualization, revealing a non-uniform protein distribution and critical molecular interactions within invadopodia. 3D-STORM imaging revealed a complex invadopodia architecture beyond the diffraction limits of conventional microscopy. The 3D distribution analysis in XZ and YZ planes highlighted a heterogeneous organization of Pyk2 and actin, suggesting distinct functional roles within invadopodia. These findings provide new insights into the mechanisms of cancer cell invasion. The next step involves a quantitative analysis to map the precise spatial organization of invadopodia proteins, aiming to identify new therapeutic targets.

*Speaker

Impact de la carbamylation du collagène sur la modulation phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires

Lucile Cadoret^{*1}, Anaïs Okwieka¹, Manon Doue¹, Alexandre Berquand², Christine Pietrement^{1,3}, Gillery Philippe¹, Jaisson Stéphane¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS, MEDyC (UMR 7369), Reims, France.

² Laboratoire de Recherche en Nanosciences (LRN) - EA 4682, Reims – Université de Reims Champagne Ardenne (URCA)

³ General and specialist paediatrics department (American Memorial Hospital) – CHU Reims – 47 Rue Cognacq-Jay, 51100 Reims,

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès dans le monde et constituent un enjeu majeur de santé publique. La compréhension des mécanismes impliqués dans leur développement est essentielle. Parmi les pistes émergentes, le vieillissement moléculaire des protéines semble jouer un rôle clé. Il regroupe l'ensemble des modifications non enzymatiques altérant progressivement leurs propriétés structurales et fonctionnelles. Parmi elles, la carbamylation résulte de la fixation irréversible d'acide isocyanique, principalement issu de la dissociation de l'urée, sur les groupements aminés des protéines. Cette étude évalue si la carbamylation du collagène, présent dans la média des vaisseaux, peut induire une transition phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLv), favorisant leur passage du phénotype contractile au phénotype synthétique et contribuant ainsi au développement des MCV.

Dans cette étude, nous avons cultivé des cellules MOVAS sur du collagène de type I. La carbamylation du collagène a été induite par incubation avec du cyanate de sodium (0,1 M, 24 h, 37°C). Dans un premier temps, nous avons montré que les CMLv adoptaient une morphologie plus complexe, au contact du collagène modifié puis ce changement phénotypique a été évalué au niveau transcriptomique en utilisant des marqueurs contractiles et synthétiques. Les résultats indiquent qu'un contact prolongé avec le collagène carbamylé favorise la dédifférenciation des CMLv, objectivée par une augmentation de 40 % de l'expression des marqueurs synthétiques, -50 % des marqueurs contractiles. Nous avons ensuite étudié l'effet du collagène modifié sur les propriétés mécaniques des cellules par AFM. Les résultats indiquent une baisse de la rigidité cellulaire. Enfin, l'étude de l'effet de la carbamylation du collagène sur le comportement des cellules a révélé qu'elle augmente leur migration et adhésion.

Ces résultats suggèrent que la carbamylation du collagène pourrait jouer un rôle clé dans le remodelage vasculaire associé aux MCV en modulant le phénotype des CMLv.

^{*}Speaker

Apprentissage supervisé d'images spectrales infrarouge pour le diagnostic des différents sous-types de cancer du sein

Hayat El Tahech^{*1}, Seydou Kane^{1,2}, Cedric Lereverend³, Caroline Fichel³, Jawaheer Hassani¹, Sandrine Trevoux¹, Valérie Untereiner⁴, Jacqueline Lehmann-Che⁵, Eva Brabencova⁶, Vincent Vuiblet^{7,8}, Olivier Piot¹, Stéphane Potteaux⁶, Cyril Gobinet^{*1}

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne, BioSpecT EA 7506, Reims

² Institut d'Intelligence Artificielle en Santé, Reims, France

³ IRMAIC - UR7509, 51 rue Cognacq-Jay, 51100 Reims – Université de Reims Champagne Ardenne

⁴ Plateforme en Imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT) – Université de Reims Champagne-Ardenne, SFR CAP Santé (Champagne-Ardenne Picardie Santé), Reims

⁵ Immunologie humaine, physiopathologie & immunothérapie – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Paris Cité

⁶ Institut Jean Godinot [Reims] – Unicancer

⁷ Institut d'intelligence artificielle en santé IIAS, CHU de Reims, Université de Reims Champagne Ardenne

⁸ CHU Reims, Service de Pathologie, Reims, France

Introduction: Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes et la principale cause de mortalité par cancer. Un diagnostic précoce est essentiel pour améliorer la prise en charge des patientes. Cette étude explore l'utilisation de l'imagerie spectrale infrarouge et de l'apprentissage automatique pour le diagnostic précoce du cancer du sein, en se concentrant sur la différenciation des sous-types HER2+ et TNBC.

Matériels et Méthodes: Les images spectrales ont été acquises avec une résolution de 6,25 $\mu\text{m}/\text{pixel}$, sur une plage de 900 à 1800 cm^{-1} , à partir de coupes tissulaires de 33 patientes atteintes de cancer (18 HER2+ et 15 TNBC) et 12 patientes bénignes. Après correction des interférences atmosphériques et prétraitement par EMSC, les régions tissulaires ont été sélectionnées par K-means. Deux méthodes supervisées, le deep learning et LightGBM, ont été entraînées pour distinguer les échantillons bénins des cancers, puis les sous-types HER2+ et TNBC.

Résultats et Discussion: Dix modèles ont été optimisés sur différentes répartitions aléatoires des patients en apprentissage et validation. La validation croisée a permis d'évaluer les performances des modèles, et un vote majoritaire a été appliqué pour classifier les patients du test set. La classification bénin/cancer a atteint une sensibilité et une spécificité de 100 %. La distinction HER2+/TNBC a abouti à une identification correcte des HER2+ dans 86 % des cas et des TNBC dans 66 % sur les régions tumorales. Sur l'échantillon entier, ces taux ont atteint 86 % et 83 %, soulignant l'importance de l'environnement tumoral et la possibilité de simplifier le processus en évitant la sélection des régions cancéreuses.

Conclusion: LightGBM et le deep learning ont obtenu des résultats similaires, mais LightGBM s'est révélé plus rapide et donc plus adapté. Cette méthodologie sera étendue aux tumeurs lumineuses, nécessitant un jeu de données plus vaste ou des stratégies d'augmentation de données.

^{*}Speaker

A tissue-engineered human skin model to monitor arboviral cutaneous infections introduced by live mosquitoes

Benjamin Voisin^{1,2}, Fabien Aubry³, Roenick Proveti-Olmo³, Coralie Mollard¹, Pualani Ateni¹, Loyal Doumard¹, Antinea Babarit³, Quentin Muller¹, François Berthod⁴, Sébastien Pfeffer⁵, João Trindade Marques^{3,6}, Christopher Mueller¹, Vincent Flacher^{*1}

¹ CNRS UPR3572/I2CT Immunologie, Immunopathologie et Chimie Thérapeutique, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire; Institut du Médicament de Strasbourg; Strasbourg, France – Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

² Faculté des sciences de la vie, Université de Strasbourg – Université de Strasbourg, CNRS

³ CNRS UPR9022/M3I Modèles insectes d'immunité innée, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France – Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

⁴ Laboratoire d'Organogénèse Expérimentale (LOEX), CHU de Québec-Université Laval research center, Quebec City, Canada

⁵ CNRS UPR9002/ARN Architecture et Réactivité de l'ARN, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France – Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

⁶ INSERM U1257 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM

Arboviral infections represent a worldwide challenge for public health and the economy, exposing millions of people to death or long-lasting debilitating diseases, including neurological disorders. Despite advances in vector surveillance and public awareness, little therapeutic progress has been made, notably due to the lack of adequate research models recapitulating human skin biology and the influence of pathogen delivery by arthropods. Here, we have investigated whether a three-dimensional skin model would allow to study arboviral cutaneous infections. To mimic structural, immune and sensory features of human skin, the model was composed of a keratinocyte-based epidermis laid over a collagen matrix populated with dermal fibroblasts, monocyte-derived macrophages and induced pluripotent stem cells (iPSCs)-derived sensory neurons. When *Aedes* mosquitoes infected with Zika or Sindbis viruses were placed over the skin model, they actively probed the tissue. This resulted in productive infection by both arboviruses, as demonstrated by quantitative PCR, immunofluorescence staining and viral progeny measurements. Hence, we established a pluridisciplinary experimental workflow allowing viral infection of a tissue-engineered skin model by its natural vector. This system opens new avenues to study human arthropod-transmitted diseases and to devise innovative therapeutic strategies.

*Speaker

Reconstruction de la zone de jonction cartilage/os pour favoriser l'intégration du greffon en site lésionnel ostéochondral

Laurent Grossin^{*1}, Christel Henrionnet¹, Ghita Sekkat¹, Magali Detz¹,
Pierre Gillet¹, Laurent Galois¹, Astrid Pinzano¹

¹ UMR 7365 CNRS-UL IMoPA "Ingénierie Moléculaire, cellulaire et Physiopathologie" – université de lorraine UMR 7365, CNRS : UMR7365

Contexte. Les approches d'ingénierie tissulaire pour le traitement des lésions articulaires focales ostéochondrales se focalisent principalement sur la reconstruction du cartilage et intègrent peu la zone d'ancrage à l'os. Une des difficultés est de produire un implant qui prenne en compte la composition et l'architecture stratifiée de ce tissu anisotrope, qui confèrent à chaque zone des propriétés biomécaniques spécifiques. L'absence de cette zone de transition pourrait compromettre l'intégrité d'un édifice ostéochondral (altération de la bio-fonctionnalité des strates supérieures par les stimuli osseux), limitant la bio-intégration en site lésionnel. Les objectifs sont (1) de développer des bio-encre adaptées à la reconstruction de cette zone pivot cartilage/os et (2) reproduire une Tidemark artificielle pour limiter la diffusion de médiateurs entre les couches cartilage et l'os sous-chondral.

Résultats. Nous avons travaillé sur une bio-encre dédiée à la reconstruction du cartilage dont nous avons adapté la composition, afin d'obtenir notre zone de transition cartilage/os. Cette fonctionnalisation de la matrice a induit une modification des capacités de biosynthèse en constituants matriciels par les cellules présentes qui ont été appréciées par des colorations histologiques et immunohistochimiques.

Notre stratégie a été d'intégrer une membrane biosynthétique de porosité contrôlée, reproduisant la zone de séparation (tidemark) entre la couche profonde et le cartilage calcifié. Les premières analyses histologiques indiquent que cette membrane reste enchâssée entre les différentes couches d'alginate (absence de délamination).

Conclusions. L'impression 3D par bio-extrusion est adaptée à la production d'édifices ostéochondraux avec différentes couches de compositions en constituants matriciels distinctes, en faisant varier la composition de la bio-encre utilisée. Cette technologie permet également d'intégrer une délimitation physique temporaire au sein de l'édifice produit en continu, grâce à l'emploi d'une bio-encre de base commune (1) enrichie localement pour reproduire l'anisotropie tissulaire et (2) qui limitera les phénomènes de délamination observés lors de l'association de matériaux différents.

^{*}Speaker

Extracellular vesicles and miRNAs in saliva: a promising tool for concussion biomarker discovery

Malik Kahli^{*1}, Jérémy Boulestreau², Elodie Simphor¹, Laurence Molina¹, Alimata Ouedraogo¹, Pierre Champigneux¹, Thi-Nhu-Ngoc Van¹, Franck Molina¹

¹ Sys2Diag-Modélisation et Ingénierie des Systèmes Complexes Biologiques pour le Diagnostic – Centre National de la Recherche Scientifique, groupe ALCEN

² Department of Anatomy, Biochemistry, and Physiology John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii

Concussion remains a major challenge in sports medicine, with no objective diagnostic tool currently available. Saliva-based biomarkers offer a promising, non-invasive solution. Extracellular vesicles (EVs), lipid-bound nanoparticles involved in cell-to-cell communication, are present in saliva and could provide critical insights into head trauma. Specifically, microRNAs (miRNAs) carried by EVs have shown potential in detecting brain injuries. However, optimizing EV isolation from saliva is crucial to ensure reliable biomarker discovery. This study evaluates ultracentrifugation (UC), co-precipitation (Q), and immunoaffinity (M) methods for isolating salivary EVs and their miRNA content.

To this aim, saliva samples from healthy volunteers were processed using UC, Q, and M techniques. Nanoparticle tracking analysis and cryo-electron microscopy characterized EV size and morphology. Protein and miRNA contents were analyzed using western blot, proteomics, RT-qPCR, and next-generation sequencing (NGS).

Our results show that salivary EVs can be effectively isolated from small volumes (1 mL). UC and Q yielded similar EV distributions, though Q recovered fewer particles, while M isolated smaller EVs. EVs contained distinct protein and miRNA profiles compared to whole saliva. Principal component analysis showed that UC and Q EVs clustered by individual variation, whereas M clustering was method-dependent. Neuronal and miRNA-related pathways were significantly enriched, reinforcing the relevance of EV-associated miRNAs for neurological assessments.

To explore miRNA changes following head impacts, we launched a clinical study with professional rugby players. By analyzing salivary miRNA profiles pre- and post-match, we aim to determine their correlation with high intensity efforts and head impacts, potentially providing an objective tool for concussion assessment.

In conclusion, salivary EVs hold great promise for concussion diagnosis. Our findings support co-precipitation as an efficient, scalable isolation method. Ongoing research in rugby players will further clarify the utility of miRNA-based biomarkers in sports-related head injuries, paving the way for future clinical applications.

^{*}Speaker

Cytotoxic effects of doxorubicin on cancer cells and macrophages depend on the microcarrier structure rigidity

Daria Kalenichenko^{*1}, Igor Nabiev¹, Alyona Sukhanova¹

¹ Université de Reims Champagne-Ardenne – Laboratoire de BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpecT), EA 7506

Polyelectrolyte microstructures represent a promising tool for tumor targeting and controlled delivery of anticancer drugs. The efficiency of antitumour drugs on cancer cells also depends on the tumor microenvironment, whose complex dynamic structure contains different infiltrating cells, including immune and stromal cells, as well as blood vessels and extracellular matrix. Because of the complexity of the tumor microenvironment, the adjustment of the physicochemical properties of microstructures (e.g., their shape, size, and stiffness) can prolong the release of the antitumor agent and increase the time of its circulation in the body, thereby decreasing its side effects on healthy cells and tissues and ensuring its targeted delivery to the tumor without loss of pharmacological activity.

In this study we have demonstrated that microcarrier structural characteristics, such as stiffness and the presence of polyelectrolyte shell, affect doxorubicin (DOX) cytotoxicity against human tumor cells and immune cells (macrophages) *in vitro*.

We have prepared DOX-containing rigid microstructures, DOX-containing rigid microstructures coated with layers of oppositely charged polyelectrolytes, and DOX-containing hollow soft microstructures by means of coprecipitation or spontaneous loading. All these microparticles displayed pH-dependent prolonged release of DOX. The study of viability of cancer cells and macrophages in the presence of the DOX-containing microparticles showed that the encapsulation of DOX decreased its toxicity to macrophages and delayed the cytotoxic effect on tumor cells. An interesting finding was that DOX-containing rigid microstructures with a polymer shell were more toxic to cancer cells than DOX-containing soft microstructures. In the case of macrophages, the soft microstructures were more toxic. These findings allow us to make the important conclusion that DOX-containing rigid microstructures with a polymer shell are the most attractive platform for designing theranostic agents due to their low toxicity to immune cells, even upon prolonged incubation, and a strong delayed cytotoxicity against tumour cells.

^{*}Speaker

Etude du comportement des tissus articulaires et des produits d'ingénierie tissulaire du cartilage en contact avec le polydiméthylsiloxane

Nicolas Potier^{*1}, Christel Henrionnet¹, Laurent Grossin¹, Didier Mainard^{1,2}, Pierre Gillet^{1,3}, Halima Alem-Marchand⁴, Astrid Pinzano¹

¹ Ingénierie Moléculaire, Cellulaire et Physiopathologie – Université de Lorraine, Centre National de la Recherche Scientifique

² Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique et Arthroscopique [CHRU Nancy] – Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

³ Service de Pharmacologie Clinique et Toxicologie [CHRU Nancy] – Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

⁴ Institut Jean Lamour – Institut de Chimie - CNRS Chimie, Université de Lorraine, Centre National de la Recherche Scientifique

Afin de diminuer le recours à l'expérimentation animale et pour combler le manque de modèles *in vitro* d'articulation idéaux, notre projet est de développer un modèle pertinent macrophysiologique *in vitro* mimant l'articulation. Ce nouveau modèle permettra d'intégrer des tissus articulaires natifs et des produits d'ingénierie tissulaire (PIT) imprimés en 3D dans des chambres millifluidiques interconnectées.

Objectif. L'objectif de ce travail était de vérifier la biocompatibilité et l'influence de la surface du polydiméthylsiloxane (PDMS), le matériau constituant les chambres, avec les tissus articulaires issus de patients arthrosiques ou avec des PIT.

Méthodes. Pour cela, les explants humains et les PIT ont été cultivés pendant 14 et 28 jours dans des plaques contenant du PDMS recouverts ou non d'un gel d'agarose, un polymère de faible adhérence. La viabilité cellulaire et la formation d'un tapis cellulaire induit par la fuite cellulaire ont été étudiées à partir d'explants de cartilage, de membrane synoviale et de PIT bio-imprimés avec des cellules souches mésenchymateuses humaines.

Résultats. Aucun tapis cellulaire ne s'est formé à J14 sur le PDMS recouvert ou non avec de l'agarose quels que soient les échantillons testés. En revanche, à J28, avec des explants de cartilage et de membranes synoviales, les résultats ont mis en évidence un très faible tapis cellulaire hétérogène sur le PDMS recouvert ou non d'agarose, tandis que dans des plaques de culture classique en polystyrène, un tapis cellulaire important s'était formé. De plus, aucune différence d'activité mitochondriale des explants et des PIT n'a été observée entre le polystyrène, le PDMS et l'agarose.

Conclusion. Le PDMS ne présente pas de toxicité et il permet de limiter la formation d'un tapis cellulaire au cours du temps.

Ce projet a obtenu le soutien financier du CNRS à travers les programmes interdisciplinaires de la MITI à travers son programme de recherche exploratoire.

^{*}Speaker

High glucose exposure drives intestinal barrier dysfunction by altering its morphological, structural and functional properties

Nolwenn Dubois¹, Dominique Heymann², Axelle Renodon-Cornière^{*3}

¹ Institut de Cancérologie de l'Ouest [Nantes] – Unicancer

² Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies de Nantes – Centre National de la Recherche Scientifique, Nantes Université - UFR de Médecine et des Techniques Médicales, Institut de Cancérologie de l'Ouest [Angers/Nantes]

³ Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies de Nantes – Centre National de la Recherche Scientifique, Nantes Université - UFR de Médecine et des Techniques Médicales

High dietary glucose consumption and hyperglycemia can result in chronic complications. Several studies suggest that high glucose (HG) induces dysfunction of the intestinal barrier. However, the precise changes remain unclear.

In our study, we used *in vitro* models composed of Caco-2 and/or HT29-MTX cells in both monoculture and co-culture to assess the effects of long-term HG exposure on the morphological, structural, and functional properties of the intestinal barrier. Cells were grown in medium containing normal physiologic glucose (NG, 5.5 mM) or a clinically relevant HG (25 mM) concentration until 21 days.

Results demonstrated that HG induced morphological changes, with the layers appearing denser and less organized than under physiological conditions, which is in accordance with the increased migration capacity of Caco-2 cells and proliferation properties of HT29-MTX cells. Although we mostly observed a small decrease in mRNA and protein expressions of three junction proteins (ZO-1, OCLN and E-cad) in both Caco-2 and HT29-MTX cells cultured in HG medium, confocal microscopy showed that HG induced a remarkable reduction in their immunofluorescence intensity, triggering disruption of their associated structural network. In addition, we highlighted that HG affected different functionalities (permeability, mucus production and alkaline phosphatase activity) of monolayers with Caco-2 and HT29-MTX cells. Interestingly, these alterations were stronger in co-culture than in monoculture, suggesting a cross-relationship between enterocytes and goblet cells. Controlling hyperglycemia remains a major therapeutical method for reducing damage to the intestinal barrier and improving therapies.

*Speaker

Modèles imprimés de matrices extracellulaires synthétiques

Ianis Drobecq¹, Alexis Arcas¹, Matthieu Sagot¹, Audrey Ferrand², Laurent Malaquin¹, Bastien Venzac^{*1}

¹ Équipe Ingénierie pour les sciences du vivant – Laboratoire d’Analyse et d’Architecture des systèmes

² Institut de Recherche en Santé Digestive – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, INRAE, École Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, Université Paul Sabatier - Toulouse III

In vivo, les matrices extracellulaires et membranes basales sont les principales structures de support pour les cellules et les épithéliums. Pour les reproduire dans des modèles in vitro, des hydrogels ou des membranes poreuses sont la plupart du temps utilisés. Cependant, il est difficile d’imiter les propriétés physiques (porosité, densité et orientations de fibres), les propriétés mécaniques et la forme de ces matrices. En particulier, dans le cas des hydrogels, les propriétés mécaniques sont intimement liées à la concentration des hydrogels et leur porosité. Afin de s’affranchir de ces dépendances, nous proposons d’imprimer des architectures fibrillaires en résine acrylate avec une technique de polymérisation bi-photon. Ces fibres, d’un diamètre autour du micromètre, présentent des constantes de raideur et des dimensions proches des fibres de collagène des matrices extracellulaires. Ainsi, afin d’obtenir des matrices artificielles contrôlées en rigidité, nous varions par exemple la densité de points de contacts des fibres. Ici, nous présenterons l’impression de filet 2D (lame basale) ou d’architecture 3D (matrices) et la culture sur ces supports de cellules épithéliales du colon ou de fibroblastes intestinaux. Nous détaillerons la méthode de fabrication de ces supports de culture, leur caractérisation (imagerie électronique et optique, caractérisation mécanique), leur intégration au sein d’inserts de culture ou de systèmes microfluidiques afin de réaliser des cultures cellulaires sous flux ou des mesures de résistances trans-épithéliales. Ces dispositifs serviront ainsi à étudier l’influence de la rigidification et densification des matrices extracellulaires sur l’émergence ou la résurgence de phénotypes inflammatoires, dans le cadre de la maladie de Crohn, en utilisant à terme des cellules issues de patients (collaboration avec Audrey Ferrand, I2MC, Toulouse).

*Speaker

BIOTHERAPIES ET VECTORISATION

Evaluation du rôle des récepteurs aux LDL dans le ciblage indirecte les cellules cancéreuses par imagerie Raman

Almar Al Assaad^{*1}, Didier Desmaele², Emilie Buache¹, Emilie Fossier¹, Laurence Van Gulick¹, Hamid Morjani¹, Abdelilah Beljebbar¹

¹ Biospectroscopie Translationnelle - EA 7506 – UFR Pharmacie Reims, Université de Reims Champagne-Ardenne

² Institut Galien Paris-Saclay - UMR CNRS 8612 – Université Paris-Saclay

La gemcitabine (Gem), un médicament anticancéreux utilisé en clinique, présente des limites d'efficacité dues à sa courte demi-vie et sa faible diffusion intracellulaire. Des études précédentes ont démontré que la stratégie de " squalénisation " – conjugaison de la Gem au squalène (SQ) formant des nanoparticules (NPs GemSQ) – améliore son internalisation via les récepteurs LDL (LDLR). L'objectif de cette étude est de confirmer le rôle des LDLR dans l'amélioration de l'internalisation et de l'efficacité des NPs GemSQ.

Nous avons utilisé une lignée cellulaire de cancer du sein humain MDA-MB-231 présentant un niveau d'expression élevé de LDLR. L'expression des LDLR a été inhibée dans ces cellules par transfection de trois shARN (shLDLR124, shLDLR146, shCtrl), générant deux lignées knock-down et un contrôle. La cytotoxicité de la Gem et NPs GemSQ a été évaluée par test MTT. La distribution intracellulaire des médicaments et leurs effets biochimiques ont été étudiés par imagerie Raman, en combinant la région silencieuse – permettant de suivre les NPs deutérées – et la région " Fingerprint " pour caractériser les biomolécules cellulaires.

Les résultats montrent une cytotoxicité significativement réduite des NPs dans les lignées shLDLR, suggérant une dépendance à l'expression des récepteurs LDLR. Les images spectrales ont été générées dans la région silencieuse pour suivre la distribution spatiale du médicament. L'imagerie Raman montre un signal deutéré cytoplasmique dans toutes les cellules traitées, avec une intensité plus marquée dans les cellules shCtrl, qui expriment davantage les LDLR. Nous avons ensuite quantifié les contributions relatives des protéines, lipides, ADN et cytochrome C, révélant des modifications biochimiques induites par le traitement.

Cette étude confirme le rôle clé des LDLR dans l'efficacité des NPs GemSQ et démontre le potentiel de la microspectroscopie Raman pour étudier la pharmacodynamique des nanomédicaments. Ces résultats ouvrent des perspectives pour une chimiothérapie ciblée visant les tumeurs surexprimant les LDLR.

^{*}Speaker

Optimization of extracellular vesicles-based therapy in the treatment of ischemic stroke

Ons Ben Hadj Hassen¹, Sarah Razafindrakoto², Jérôme Toutain¹, Isis Blanchard¹, Viktoriia Ivanova¹, Charlène Renoult^{1,3}, Xavier Laffray⁴, Minh-Bao Huynh⁴, Carole Brunaud¹, Karim Bordji¹, Gael Le Douaron⁴, Wilton Albeiro Gomez Henao⁴, Mohand Ou Idir Oudja⁴, Agnès Choppin³, Denis Barritault³, Dulce Papy-Garcia⁴, Amanda Silva Brun², Franck Chiappini³, Omar Touzani¹, Florence Gazeau², Myriam Bernaudin^{*1}

Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France – Université de Caen Normandie, Centre National de la Recherche Scientifique
² NABI, Université Paris Cité, INSERM U1334, CNRS UMR8175, 75006 Paris – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris Cité

³ OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris, France – OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris, France

⁴ Université Paris Est Créteil (UPEC), Gly-CRRET EA 4397, F-94010 Créteil, France – Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12

Ischemic stroke remains a major health problem. Extracellular vesicles (EV), derived from mesenchymal stem cells (MSC), have been shown to mitigate brain damage and improve neurological outcome following ischemic stroke. Though promising, EV production and their route of delivery remain a major challenge. Here, the effects of EV generated by an innovative turbulence approach were characterized on stroke-induced brain lesion and neurological deficits in the rat. EV were isolated from human adipose-derived MSC (hASC) using a patented high-yield turbulence bioproduction process. EV were quantified and characterized using nanoparticle tracking analysis (NTA), transmission electron microscopy (TEM), ExoView and proteomic analyses. Rats were subjected to a transient occlusion (1h) of the middle cerebral artery (tMCAO) and treated with EV at reperfusion time (1010 EV/rat; i.a.) or 24h later (1011 EV/rat; i.v.). MRI were performed at 1 and 14 days after tMCAO to quantify brain lesion volume. Behavioral tests were carried out up to 40 days post-tMCAO.

NTA, TEM and proteomic analyses confirmed EV characteristics (size, shape, tetraspanin expressions). While late EV administration (i.e. 24h, i.v.) showed limited therapeutic effects, EV delivery by i.a. at reperfusion time reduced the lesion volume 24h post-tMCAO compared to the control group ($p < 0.05$). Moreover, 7 days after tMCAO, rats treated with EV immediately after reperfusion tend to improve their neurological score ($p = 0.07$) and showed a significantly better limb placing test performance ($p < 0.05$). In addition, these rats were less lateralized compared to the control ones in the corner test and performed better in the adhesive test 30 days after tMCAO ($p < 0.01$). In contrast, late EV administration (i.v., 24h post-tMCAO) showed only a significant effect on spatial memory ($p < 0.05$, t-test).

These results suggest that 1) MSC-derived EV produced by an original turbulence method are efficacious on stroke-induced brain lesion and neurological deficits and 2) optimizing the administration route and timing enhances the efficacy of EV after stroke.

This work is supported by ANR 21-CE18-0029 " MAESTROVE " and the ANR-22-PAUK-0033-01, CNRS, Région Normandie and Université de Caen-Normandie.

*Speaker

Recherche thérapeutique dans les dysferlinopathies: Prorès de la thérapie génique avec une stratégie de mini-gène

Alizée Dangréaux^{*1}, Océane Ballouhey¹, Nathalie Da Silva¹, Sébastien Courrier¹, Marc Bartoli¹

¹ Marseille medical genetics - Centre de génétique médicale de Marseille – Aix Marseille Université, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CNRS

Les dysferlinopathies sont des maladies musculaires génétiques rares et dégénératives qui existent sous deux formes principales : la myopathie de Miyoshi et la Myopathies des ceintures de type R2 (LGMDR2 ou anciennement 2B). Elles sont causées par des mutations récessives du gène DYSF et se caractérisent par une faiblesse et une atrophie musculaire ainsi des taux élevés de créatine kinase sérique. La dysferline est une grande protéine transmembranaire dont la fonction principale est la réparation de la membrane dans les cellules musculaires. Il n'existe actuellement aucun traitement étiologique pour ces patients, mais seulement des soins de confort.

Il y a quinzaine d'années, une importante délétion homozygote du gène a été observée chez une patiente présentant une apparition tardive des symptômes et une dysferlinopathie très modérée. Ce 'mini-gène' permet la production d'une protéine tronquée mais partiellement fonctionnelle. Etant donné la capacité limitée d'encapsulation des AAV, ce mini-gène permettrait une approche de thérapie génique avec seulement la partie du gène nécessaire à la réparation de la membrane. Suite à cette découverte, nous avons construit plusieurs plasmides contenant différents domaines du gène et les avons in vitro avec un test de blessure au laser dans des cellules déficientes en dysferline.

Nous testons actuellement notre mini-gène le plus efficace in vitro dans un essai préclinique de thérapie génique sur un modèle de souris déjà caractérisé. Des souris déficientes en dysferline âgées de huit semaines ont reçu une injection intramusculaire d'AAV et nous analysons leur force musculaire tous les trois mois. Nous étudions également l'expression et la localisation des protéines, l'histologie du quadriceps des souris et l'éventuelle hépatotoxicité de notre traitement. Si ces premiers résultats sont prometteurs, nous répéterons l'essai en utilisant une méthode d'administration systémique à l'aide d'un nouveau vecteur.

^{*}Speaker

Towards protection against Alzheimer's disease thanks to pseudo-prion-based therapy

Marina Célestine¹, Muriel Jacquier-Sarlin², Eve Borel², Fanny Petit¹, Fabien Lante², Luc Bousset¹, Anne-Sophie Herard¹, Alain Buisson², Marc Dhenain^{*1}

¹ Laboratoire des Maladies Neurodégénératives - UMR 9199 – Molecular Imaging Research Center [Fontenay-aux-Roses], Centre National de la Recherche Scientifique

² [GIN] Grenoble Institut des Neurosciences – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Grenoble Alpes

The amyloid cascade hypothesis assumes that the development of Alzheimer's disease (AD) is driven by a self-perpetuating cycle, in which β -amyloid ($A\beta$) accumulation leads to Tau pathology and neuronal damages. A particular mutation (A673T) of the amyloid precursor protein (APP) was identified among Icelandic population. It provides a protective effect against Alzheimer's disease. This APP mutation leads to the reduced production of $A\beta$ with A2T (position in peptide sequence) change ($A\beta$ ice). Despite the emerging interest in $A\beta$ ice, the impact of $A\beta$ ice on events associated with the amyloid cascade has never been reported. Here, the effects of $A\beta$ ice were first evaluated *in vitro* by electrophysiology on hippocampal slices and by studying synapse morphology in cortical neurons. $A\beta$ ice protected against endogenous $A\beta$ -mediated synaptotoxicity. Second, as several studies have outlined that a single intracerebral administration of $A\beta$ can worsen $A\beta$ deposition and cognitive functions several months after the inoculation according to a prion-like process, we evaluated *in vivo* the long-term effects of a single inoculation of $A\beta$ ice or $A\beta$ -wild-type ($A\beta$ wt) in the hippocampus of transgenic mice (APP^{swe}/PS1dE9) over-expressing A β 1-42 peptide. Interestingly, we found that the single intra-hippocampal inoculation of $A\beta$ ice to mice rescued synaptic density and spatial memory losses four months post-inoculation, compared with $A\beta$ wt inoculation. Although $A\beta$ load was not modulated by $A\beta$ ice infusion, the amount of Tau-positive neuritic plaques was significantly reduced. Finally, a lower phagocytosis by microglia of post-synaptic compounds was detected in $A\beta$ ice-inoculated animals, which can partly explain the increased density of synapses in the $A\beta$ ice animals. Thus, a single event as $A\beta$ ice inoculation can improve AD-associated pathology in mice several months after the event. These results open unexpected fields to develop innovative therapeutic strategies against AD possibly based on pseudo-prion like protection.

*Speaker

Author Index

- Abba Moussa, Daouda, 38
Abdallah, Rana, 47, 78
Al Assaad, Almar, 89
Al Monla, Reem, 56
Alem-Marchand, Halima, 85
Almagro, Sébastien, 44, 67
Alphandéry, Edouard, 45
Ameldous, Abdallah, 28
Andre, Franck M., 40
Anfray, Clément, 28
Aoudjehane, Lynda, 76
Appert-Collin, Aline, 46
Arcas, Alexis, 87
Ateni, Pualani, 81
Aubertin, Kelly, 45
Aubry, Fabien, 81
Aubry, Jean-Francois, 18
Aucagne, Vincent, 58
Aucouturier, Anne, 15
Audonnet, Sandra, 50
Augereau, Jean-Michel, 59
Auxenfans, Céline, 56
Avveduto, Giulio, 45
Aziz, Abdel-Ilah, 57
Azzopardi, Nicolas, 12
- Babarit, Antinea, 81
Ballouhey, Océane, 91
Baran, Dominique, 76
Barbosa Bomfim, Caio Cesar, 43
Barritault, Denis, 90
Bartoli, Marc, 91
Bartolomei, Fabrice, 19
Baud, Stéphanie, 44, 63, 67
Bazzi, Rana, 45
Beauseroy, Pierre, 67
Becharef, Sonia, 45
Bekaddour, Nassima, 45
Beljebbar, Abdelilah, 89
Belloy, Nicolas, 44, 60
Bellusci, Saverio, 53
Ben Hadj Hassen, Ons, 90
Ben Zemzem, Aicha, 67
Bennasroune, Amar, 46, 54
Benoist, Thomas, 43
Benoit-Vical, Françoise, 59
Bergoglio, Valérie, 16
- Bermudez-Martin, Patricia, 37
Bernaudin, Myriam, 90
Berquand, Alexandre, 57, 79
Berthod, François, 81
Berthomé, Yann, 13
Betemps, Charles, 21, 68
Bettinger, Jessica, 72
Bianco, Alberto, 65
Bigey, Pascal, 55
Biny, Lara, 73
Blachère, Florian, 67
Blaise, Sébastien, 46, 54, 67
Blanc, Landry, 35
Blanchard, Isis, 90
Blanchard-Gros, Daphné, 56
Bocquet, Olivier, 61
Boisson, Jean-Charles, 67
Boluda, Suzana, 74
Bonnet, Dominique, 13
Bordji, Karim, 90
Borel, Eve, 92
Boukenadel, Yamina, 47
Boulagnon Rombi, Camille, 57
Boulangue, Laura, 72
Boulestreau, Jérémy, 83
Bour, Camille, 46
Bousset, Luc, 92
Brabencova, Eva, 80
Brassart-Pasco, Sylvie, 63
Brenner, Catherine, 40
Brunaud, Carole, 90
Bruneau, Gilles, 58
Brégeat, Joseph, 21, 68
Brézillon, Stéphane, 48–50, 60
Buache, Emilie, 35, 89
Buisson, Alain, 92
Buée, Luc, 74
- Cadoret, Lucile, 63, 79
Caire, Emilia, 12
Calderon, Hugo, 38
Callebert, Jacques, 37
Callot, Virginie, 21, 68
Canaguier, Juliette, 37
Canitrot, Yvan, 16
Caramello, Nicolas, 37
Carl, Philippe, 47

Cartier, Lucille, 57
 Cecon, Erika, 25
 Cerdan, Rachel, 59
 Chable-Bessia, Christine, 38
 Chabot, Florian, 49
 Chailleux, Catherine, 16
 Champigneux, Pierre, 83
 Chastagnier, Laura, 70
 Chauveau, Fabien, 20
 Chazée, Lise, 57
 Chentouf, Myriam, 38
 Chiappini, Franck, 90
 Choppin, Agnès, 90
 Cintori, Luana, 16
 Clachet, Julie, 57
 Clofent-Sanchez, Gisèle, 75
 Coiffier, Céline, 39
 Commere, Pierre-Henri, 55
 Cougoule, Céline, 43
 Coupey, Julie, 30
 Courageot, Marie-Pierre, 52
 Courrier, Sébastien, 91
 Crowet, Jean-Marc, 44
 Czech, Christian, 64
 Célestine, Marina, 92

 D'aveni-Piney, Maud, 72
 Da Silva, Dénis, 67
 Da Silva, Nathalie, 91
 Dam, Julie, 25
 Dangréaux, Alizée, 91
 Daubeuf, François, 13
 Dauchez, Manuel, 44
 David-Pierson, Pascale, 12
 Davidovic, Laetitia, 37
 Debelle, Laurent, 44, 67
 Dedieu, Stéphane, 14, 51, 57, 61
 Delgado Cohen, Justin, 64
 Dellugat, Pierre, 64
 Deng, Zicheng, 53
 Deschamps, Frédéric, 40
 Desmaele, Didier, 89
 Destruel, Aurelien, 21, 68
 Detz, Magali, 82
 Devy, Jérôme, 57
 Dhenain, Marc, 25, 74, 92
 Djerir, Nour El Houda, 55
 Dollé, Guillaume, 67
 Doue, Manon, 79
 Doumard, Loyal, 81
 Drobecq, Ianis, 87
 Drobecq, Lucile, 12
 Dubois, Nolwenn, 86
 Duca, Laurent, 46, 54
 Dujardin, Denis, 47
 Dupont-Deshorgue, Aurélie, 63

Dupuis, Léo, 74
 Duyckaerts, Charles, 74

 Eddarkaoui, Sabiha, 74
 El Khamlichi, Chayma, 58
 El Mendili, Mohamed Mounir, 19
 El Tahech, Hayat, 80
 Escriou, Virginie, 55
 Esteouille, Lucie, 13
 Etasse, Laura, 64
 Etiennot, Marion, 14
 Etlicher, Alizée, 72

 Fabregat-Safont, David, 37
 Faivre, Natacha, 43
 Falaise, Auréana, 51
 Faour, Sara, 51
 Fellmann-Clauss, Rosine, 13
 Fernandes, Julien, 55
 Ferrand, Audrey, 87
 Fichel, Caroline, 80
 Flacher, Vincent, 81
 Florent, Laetitia, 52
 Fontaine, Alexandra, 44, 67
 Fossier, Emilie, 89

 Galappaththi, Dulanji, 76
 Galois, Laurent, 82
 Garapon, Cynthia, 39
 Garcia, Lolie, 74
 Garcia-Pizarro, Javier, 64
 Gauer, Lucas, 19
 Gautier-Isola, Marine, 53, 64
 Gazeau, Florence, 10, 45, 90
 Ghilain, Claire, 64
 Ghoula, Mariem, 14
 Gillet, Pierre, 82, 85
 Giudicelli, Veronique, 75
 Gizzi, Patrick, 13
 Glaichenhaus, Nicolas, 37
 Gobinet, Cyril, 35, 80
 Goffin, Nicolas, 35
 Gonçalves, Diogo, 64
 Gora, Caroline, 12
 Grall, Edith, 67
 Gras, Vincent, 21, 68
 Gross, Nathalie, 38
 Grossin, Laurent, 82, 85
 Grundschober, Christophe, 12
 Gu, Qiuxiang, 13
 Guardini, Laetitia, 64
 Guiberteau, Yaelle, 75
 Guillermier, Martine, 74
 Guimpied, Cyril, 58
 Guye, Maxime, 19

 Hachet, Cathy, 51, 57

Haddou, Sabrina, 54
 Haidar Ahmad, Ahmad, 15
 Haik, Stéphane, 74
 Halper, Julia, 15
 Hassani, Jawaheer, 80
 Hautefeuille, Mathieu, 76
 Heckmann, Marion, 55
 Helaine, Charly, 28
 Henao, Wilton Albeiro Gomez , 90
 Henni Mansour, Amina Sarah, 75
 Henrionnet, Christel, 82, 85
 Henry, Aubéri, 14
 Herard, Anne-Sophie, 74, 92
 Herbert, Corentin, 64
 Herbeuval, Jean Philippe, 45
 Hervouet-Coste, Nadège, 58
 Heymann, Dominique, 86
 Hirata, Eri, 65
 Hirbec, Hélène, 74
 Hoffmann, Céline, 55
 Houzé, Ludivine, 25
 Huber, Louise, 51
 Hue, Erika, 30
 Huynh, Minh-Bao, 90

 Ismail, Ali, 30
 Ivanova, Viktoriia, 90

 Jabbour, Lea, 45
 Jacobin-Valat, Marie-Josée, 75
 Jacquier-Sarlin, Muriel, 92
 Jean, Chloé, 57
 Jeanne, Albin, 14, 61
 Jockers, Ralf, 25
 Jonquet, Jessica, 44
 Jouzeau, Jean-Yves, 15
 Juan, Manel, 38
 Justiniano, Hélène, 47

 K. A. Silva, Amanda, 45
 Kahli, Malik, 83
 Kalenichenko, Daria, 73, 84
 Kalinichenko, Vladimir, 53
 Kane, Seydou, 80
 Kessavdjee-Djouma, Shivani, 59
 Kolosnjaj-Tabi, Jelena, 29
 Kossida, Sofia, 75

 Lacerda, Sara, 58
 Lacroix-Desmazes, Sébastien, 9
 Laffray, Xavier, 90
 Lagoutte, Priscillia, 70
 Lam, Suzanne, 25, 74
 Langella, Philippe, 15
 Langlois, Benoît, 51
 Lante, Fabien, 92
 Launay, Jean-Marie, 37

 Laurent, Gauthier, 45
 Laurent, Marion, 59
 Le Coz, Glenn Marie, 13
 Le Douaron, Gael, 90
 Lebrigand, Kevin, 53
 Lehmann-Che, Jacqueline, 80
 Lereverend, Cedric, 80
 Leroy, Xavier, 13
 Letourneur, Didier, 24
 Li, Youzhi, 59
 Liang, Xiaowen, 67
 Liu, Yan, 59
 Lopin-Bon, Chrystel, 49
 Lugo, Geanncarlo, 43
 Lyonnais, Sébastien, 38

 Maar, Nadir, 47
 Mainard, Didier, 85
 Makhalova, Julia, 19
 Malaquin, Laurent, 87
 Mallaret, Geoffroy, 37
 Mari, Bernard, 53, 64
 Marquette, Christophe, 34
 Marsault, Raphael, 64
 Marsile-Medun, Soledad, 38
 Martin, Julie, 51
 Martineau, Pierre, 38
 Maurice, Pascal, 46, 54, 61
 Maziz, Ali, 32
 Menard, Thomas, 28
 Merrouche, Yacine, 57
 Meunier, Bernard, 59
 Meunier, Etienne, 43
 Micheau, Olivier, 57
 Michel, Valentine, 75
 Michon, Frédéric, 56
 Millard, Marie, 15
 Mille, Jessica, 64
 Mintova, Svetlana, 28
 Mir, Lluís M., 40
 Moali, Catherine, 56, 70
 Mocquery-Corre, Maxence, 57
 Molina, Franck, 83
 Molina, Laurence, 83
 Mollard, Coralie, 81
 Molza, Anne-Elisabeth, 44, 67
 Monge, Claire, 39
 Moniot, Aurélie, 14
 Morisset-Lopez, Séverine, 58
 Morjani, Hamid, 52, 89
 Moulin, David, 15, 72
 Moulinet, Thomas, 72
 Mouton-Liger, François, 25
 Mueller, Christopher, 81
 Muller, Catherine, 35
 Muller, Quentin, 81

Musset, Lise, 59
 Nabiev, Igor, 73, 84
 Naranjo-Gomez, Mar, 38
 Nathalie, Luciani, 45
 Neyrolles, Olivier, 43
 Ngo, Giang, 38
 Nguyen Pham, Thao, 30
 Nguyen, Michel, 59
 Nieto-Rivera, Brenda, 76
 Novak, Ana, 58
 Okwieka, Anaïs, 79
 Orianne, Giovanna, 15
 Ottones, Florence, 75
 Oudja, Mohand Ou Idir, 90
 Ouedraogo, Alimata, 83
 Paloque, Lucie, 59
 Pantazi, Lefkothea, 50
 Papy-Garcia, Dulce, 90
 Paquet, Claire, 25
 Paris, Anne-Lise, 39
 Pasquier, Eddy, 27
 Passat, Nicolas, 67
 Paturel, Vivien, 63
 Pecnard, Emmanuel, 12
 Pedotti, Mattia, 38
 Pelegrin, Martine, 38
 Pelegrin, Mireia, 38
 Pellissier, Lucie, 12, 58
 Pericat, David, 43
 Petit, Fanny, 25, 74, 92
 Petit-Demoulière, Nathalie, 13
 Pfeffer, Sébastien, 81
 Philipe, Gillery, 79
 Picq, Jean-Luc, 74
 Pietrement, Christine, 79
 Pifferi, Carlo, 58
 Pigeon, Enora, 58
 Pinzano, Astrid, 82, 85
 Piot, Olivier, 35, 80
 Poli, Sonia, 14
 Porcherie, Adeline, 61
 Potier, Nicolas, 85
 Potteaux, Stéphane, 57, 80
 Pottier, Nicolas, 53
 Pozo, Oscar J., 37
 Proult, Isabelle, 48–50
 Proveti-Olmo, Roenick, 81
 QU, Junyue, 65
 Ragouillaux, Manon, 44
 Ragues, Mathilde, 75
 Ramanoudjame, Sridevi, 13
 Ramont, Laurent, 50, 60
 Ranjeva, Jean-Philippe, 19
 Raoul, Alexandre, 61
 Razafindrakoto, Sarah, 90
 Reboul, Pascal, 15
 Regnault, Véronique, 61
 Reiter, Eric, 58
 Renodon-Cornière, Axelle, 86
 Renoult, Charlène, 90
 Ricard-Blum, Sylvie, 60
 Riché, Stéphanie, 13
 Rignol, Guylène, 64
 Rivet, Romain, 48–50, 60, 63
 Robert, Anne, 59
 Romero, Manon, 56
 Romier-Crouzet, Béatrice, 46, 54, 67
 Rondé, Philippe, 47
 Rosales, Paolo, 50
 Roumieux, Mathilde, 46
 Rousseau, Marc, 30
 Rousselet, Gaëlle, 61
 Rousselle, Patricia, 23
 Roux, Jérémie, 62
 Roux, Stéphane, 45
 Roux-Portalez, Vincent, 38
 Rovera, Renaud, 39
 Rovere, Marie-Rose, 56
 Roy, Haast, 19
 Saby, Charles, 52
 Sagot, Matthieu, 87
 Salesse, Stéphanie, 51
 Salmon, Stéphanie, 67
 Sanchez, Joel, 44
 Sandrine, Vadon-Le Goff, 70
 Sarabayrouse, Guillaume, 55
 Sartelet, Hervé, 46, 54
 Savary, Gregoire, 53
 Savary, Katia, 57
 Schneider, Christophe, 61, 63
 Schnider, Patrick, 12
 Schuler, Marie, 49
 Scribe, Célia, 64
 Seivert, Océane, 65
 Sekkat, Ghita, 82
 Silva Brun, Amanda, 90
 Simonelli, Luca, 38
 Simonin, Frédéric, 13
 Simonin, Gaël, 30
 Simphor, Elodie, 83
 Slimano, Florian, 52
 Sockalingum, Ganesh D., 48–50
 Sokol, Harry, 15
 Souchard, Manon, 38
 Spénlé, Caroline, 46
 Steffene, Luiz-Angelo, 67
 Stéphane, Jaisson, 79

Sukhanova, Alyona, 73, 84

 Tamagnini, Elia, 38
 Terryn, Christine, 46, 51, 52, 63
 Thariat, Juliette, 30
 Thevenard-Devy, Jessica, 57
 Thiébault, Émilie, 51
 Toussaint, Kevin, 46
 Toutain, Jérôme, 30, 90
 Touzani, Omar, 90
 Trevoux, Sandrine, 80
 Trindade Marques, João, 81
 Trouche, Didier, 16
 Truchi, Marin, 53, 64

 Untereiner, Valérie, 48–50, 80
 Utard, Valérie, 13

 Valable, Samuel, 28, 30
 Vallet, Leslie, 40
 Van Der Heyden, Michael, 46
 Van Gulick, Laurence, 52, 89
 Van, Thi-Nhu-Ngoc, 83
 Vanalderwiert, Laetitia, 46, 67
 Vanmansart, Jade, 52
 Varani, Luca, 38
 Vassaux, Georges, 53, 64
 Vaysse, Charlotte, 35
 Vazquez, Mario, 38
 Venzac, Bastien, 87
 Vibert, Aude, 49
 Villalba, Martin, 33
 Vincent, Elise, 48, 49
 Voisin, Benjamin, 81
 Vuiblet, Vincent, 80
 Vérollet, Christel, 43

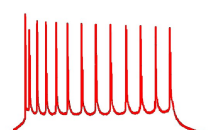
 Wein, Sharon, 59
 Weitkamp, Timm, 67
 Witkowski, Benoit, 59
 Wong, Hua, 44, 67

 Xiao, Wenjin, 76

 Yokoyama, Atsuro, 65
 Yvinec, Romain, 12

 Zaaraoui, Wafaa, 19
 Zinsius, Marie, 47

With the support of our partners, this event becomes possible



LABEX ICST



ION CHANNEL SCIENCE AND THERAPEUTICS



MR SOLUTIONS



BIOSPACE
LAB



CHU DE REIMS



Institut **Godinot**
unicancer Reims en Champagne



GENEPEP
PEPTIDE & PROTEIN SYNTHESIS



SYNERGIE⁴
BRUKER

VILBER