

Ω-DAY 2024

VENDREDI 22 MARS 2024



ILFOMER

INSTITUT LIMOUSIN DE FORMATION AUX METIERS DE LA READAPTATION

Campus Vanteaux
39F rue Camille Guérin
87036 Limoges cedex

PROGRAMME

INDEX

Index | Page 1

Infos utiles | Page 2

Programme détaillé | Pages 3 - 5

Posters | Page 6

Partenaires | Page 7

Liste des résumés | Pages 8 - 39

- **Session 1** : « Ω -Health sous tous les angles (1) » - Pages 8 - 11
- **Session 2** : « Illustre ta thèse & Objet mystère » - Pages 12 - 15
- **Session 3** : « Ω -Health sous tous les angles (2) » - Pages 16 - 18
- **Session 4** : « Start-up - Dyameo » - Page 19
- **Session 5** : « Posters » - Pages 20 - 31
- **Session 6** : « Ω -Health sous tous les angles (3) » - Pages 32 - 35
- **Session 7** : « Start-up - AgroDynaLux » - Page 36
- **Session 8** : « Ω -Health sous tous les angles (4) » - Pages 37 - 39

INFOS UTILES

Lieu | Institut Limousin de FOrmation aux Métiers de la Réadaptation (ILFOMER)

- L'Institut Limousin de FOrmation aux Métiers de la Réadaptation (**ILFOMER**) est une composante de l'Université de Limoges qui a ouvert ses portes en 2012. Elle a pour vocation de répondre à une préoccupation majeure : la prise en charge de la dépendance.
- Elle regroupe **quatre filières** en sciences de la réadaptation et de la rééducation : ergothérapie, kinésithérapie, orthophonie et orthoptie.
- Elle propose une formation à et par la recherche à l'ensemble de ses étudiants, ainsi que de l'innovation pédagogique (simulation virtuelle) pour favoriser l'apprentissage.
- Cet institut universitaire forme des **futurs professionnels de santé** dans le domaine des sciences de la réadaptation.
- **Toute l'équipe OmegaHealth tient à remercier l'ILFOMER pour son accueil.**



PROGRAMME DÉTAILLÉ

08h30 | Ouverture Ω -DAY

- Accueil des participants et distribution de badge

09h00 - 09h15 | Introduction et présentation ILFOMER

- Véronique BLANQUET & Sandra DA RE ; Anaick PERROCHON



09h15 - 10h15 | Session 1 : « Ω -Health sous tous les angles (1) »

- **Aurore DANIGO** - Le blocage de CCK2R est neuroprotecteur dans un modèle murin de neuropathie induite par la vincristine. **NeurIT**
- **Claire GOURIN** - Etude des protéines pUL77 et pUL93, protéines accessoires du complexe d'encapsidation du cytomégalo virus humain. **RESINFIT**
- **Dorian CHASTAGNER** - Le potentiel d'un passeport pharmacogénétique pour la personnalisation du traitement chez les patients transplantés rénaux. **P&T**
- **Julie RESTOUT** - Effet de vidéos 360° personnalisées sur la santé mentale des personnes âgées institutionnalisées. **HVAE**

10h15 - 10h45 | Pause

10h45 - 11h15 | Session 2 : « Illustre ta thèse & Objet mystère »



- **Camille SCHERRER** - Creating an *in vitro* hiPSCs-derived neuromuscular junction to mimick Charcot-Marie-Tooth disease. **NeurIT**
- **Amy GATEAU** - Vésicules extracellulaires : la clef de la détection des biomarqueurs du glioblastome ? **CAPTuR**
- **Oumaima MAZOUR** - POFUT1 et miRNA : étude bioinformatique, moléculaire et comparative de nouveaux acteurs du processus tumoral dans le cancer colorectal. **LABCiS**
- **Charles MORIZIO** - Réalité virtuelle immersive et entraînement à la marche par assistance robotique : Validation d'un nouveau dispositif dans la rééducation des patients-AVC. **HVAE**



11h15 - 12h00 | Session 3 : « Ω -Health sous tous les angles (2) »

- **Ophélie TETEAU** - Etude de la coopération des voies du récepteur de la cellule B (BCR) et de NF-kappa B dans un modèle murin porteur de la mutation *Myd88L252P*. **CRIBL**
- **Etienne HERAULT** - Investigation de deux épidémies françaises de toxoplasmose. Apport de la génomique. **EpiMaCT**
- **Morag DAVIDSON** - Optimisation par plan d'expérience d'un procédé d'éco-extraction combinant simultanément l'action d'une enzyme à des ultrasons pour la récupération en une seule étape des composés lipophiles et hydrophiles de trois marcs de fruits rouges. **LABCiS**



12h00 - 12h30 | Session 4 : « Start-up - Dyameo »

- **Cédric ENGUEHARD** - Dyameo, valorisation de la recherche et industrialisation de dispositifs médicaux d'aide à la chirurgie du cancer

12h30 - 13h30 | Déjeuner



13h30 - 14h30 | Session 5 : « Posters »

- Liste des posters en page 6.



14h30 - 15h30 | Session 6 : « Ω -Health sous tous les angles (3) »

- **Jean-Baptiste WOILLARD** - Synthetic Data Creation for Pharmacogenetics Research: A Comparative Analysis of the Avatar Algorithm. **P&T**
- **Luce NDZIMBOU** - Synthèses et caractérisations des nanoparticules portant un photosensibilisateur d'origine naturelle pour des applications anticancéreuses. **LABCiS**
- **Milène PARQUET** - La Recombinaison IGH S μ -3'RR dans des cas de leucémie lymphoïde chronique : activation *in cellulo* et impact sur les cellules B tumorales ? **CRIBL**
- **Marie BOUTAUD** - Le traitement à la metformine réduit l'agressivité du CCR de manière indépendante du glucose. **CAPTuR**

15h30 - 16h00 | Pause



16h00 - 16h30 | Session 7 : « Start-up - AgroDynaLux »

→ **Catherine RIOU** - Genèse de la création de l'entreprise AgroDynaLux



16h30 - 17h30 | Session 8 : « Ω -Health sous tous les angles (4) »

- **Christophe SIRAC** - Toxic immunoglobulins : From genes to clinic. **CRIBL**
- **Anne-Sophie LIA** - Stratégie innovante visant à traiter des patients Charcot-Marie-Tooth : screening *in vitro* de molécules de translecture en utilisant les technologies iPSC et CRISPR-Cas9. **NeurIT**
- **Maxence COMPAGNAT** – Dep'Lim : un logiciel innovant made in Limoges intégré au laboratoire d'analyse de la marche du CHU de Limoges pour faciliter l'individualisation des interventions pour la restauration de la capacité de la marche après un AVC. **HAVAE**

17h30 | Clôture Ω -DAY

→ **Conclusion et Remise des prix** des meilleures communications des doctorants

POSTERS

01. **Ahmed Taoufiq BOURAKADI** - Simulations de co-perméation passive à travers les membranes. **P&T**
02. **Clarisse BROSSIER** - Digestive post-glucuronidation release and accumulation of mycophenolic acid as the key initiating factor of its associated gastrointestinal adverse effects. **P&T**
03. **Dorian CHASTAGNER** - Le « passeport » pharmacogénétique en pratique clinique : à propos d'un cas. **P&T**
04. **Anne-Laure GUENIN** - Construction d'une collection de souches « One-Health » pour une caractérisation génomique d'*Acinetobacter* spp. **RESINFIT**
05. **Camille LORET** - Enhancing Charcot-Marie-Tooth Disease Models through CRISPR-Edited hiPSCs derived Schwann Cells. **NeurIT**
06. **Isy PETIT** - Microphysiological systems to investigate the role of drug membrane transporters in kidney proximal tubules. **P&T**
07. **Marine PETITJEAN** - Films de 1ylane fluorescents comme couche de conversion spectrale pour des unités photovoltaïques : synthèse et tests d'efficacité. **LABCiS**
08. **Catherine OUK & Florinha GBAGUIDI** - Inhibitory immune checkpoints of non-Hodgkin lymphoma B cells. **CRIBL**
09. **François-Xavier TOUBLET** - Development and vectorization of chalcones for innovative cancer treatment. **LABCiS**
10. **Elis BLIN** - Caractérisation par RNA-Seq de cellules souches cancéreuses isolées par SdFFF. **CAPTUR**
11. **Marie-Sarah CAYETTE** - Écologie et résistance aux antibiotiques d'*Acinetobacter* selon le concept One Health. **RESINFIT**
12. **Marie LAMBERT** - Mise au point d'un modèle cellulaire surexprimant RCC1 via CRISPR-Cas9 et analyses sur la prolifération et l'apoptose. **CRIBL**

PARTENAIRES



AVRUL | Agence pour la Valorisation de la Recherche Universitaire du Limousin

- La mission principale de l'AVRUL est de faciliter la valorisation de la recherche des laboratoires de l'Université de Limoges. Véritable interface entre la recherche et le monde socioéconomique, l'AVRUL accompagne la mise en place de partenariats.
- www.avrul.fr



Grosseron | Equipements, consommables, réactifs pour laboratoires

- Grosseron a été créée en 1893 par le pharmacien Thomas Grosseron. Son activité est essentiellement basée sur le négoce et la distribution d'équipements, consommables, réactifs et mobiliers de laboratoire.
- www.grosseron.com

LISTE DES RÉSUMÉS

09h15 - 10h15 | Session 1 : « Ω -Health sous tous les angles (1) »

Le blocage de CCK2R est neuroprotecteur dans un modèle murin de neuropathie induite par la vincristine

Liste des auteurs : Aurore Danigo, Amandine Bernard, Sylvie Bourthoumieu, Malcolm Boyce, Angélique Nizou, Laurence Richard, Franck Sturtz, Claire Demiot

Laboratoire de recherche de rattachement : UR20218 - NEURIT

Courriel de l'auteur principal : aurore.danigo@unilim.fr

Résumé :

La vincristine est un agent anticancéreux, particulièrement neurotoxique et responsable de la neuropathie périphérique induite par la vincristine (NPIV). Une analyse transcriptomique, a mis en évidence la surexpression du gène *cck2r* dans les ganglions spinaux de souris traitées par vincristine. De nombreuses études révèlent l'effet pronociceptif de l'activation du récepteur à la cholécystokinine de type 2 (CCK2R). L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet du blocage de CCK2R dans un modèle murin de NPIV, à l'aide de deux outils pharmacologiques déjà administrés chez l'Homme ; le proglumide et le nétazepide.

La NPIV a été induite par des injections intrapéritonéales de vincristine à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pendant 8 jours (J0 à J7). Le proglumide (30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$, i.p.) et le nétazepide (2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$, *per os*) ont été administrés 24h avant la première injection de vincristine et jusqu'à J7. La sensibilité tactile a été mesurée à l'aide du test des monofilaments de von Frey. Des analyses immunohistochimiques et morphologiques ont été réalisées sur les ganglions spinaux, la peau et le nerf sciatique.

Les souris exposées à la vincristine ont développé une allodynie tactile de J1 à J7, associée à une diminution du nombre de neurones sensitifs dans les ganglions spinaux et à une diminution de la densité en fibres nerveuses intra-épidermiques. La vincristine a également induit un gonflement et une diminution du nombre d'axones myélinisés dans le nerf sciatique. L'administration de proglumide et de nétazepide a prévenu l'apparition de l'allodynie tactile, ainsi que l'ensemble des altérations morphologiques induites par la vincristine.

Cibler CCK2R semble être une stratégie efficace pour prévenir l'apparition de douleurs neuropathiques induites par la vincristine.

Mots-clefs : neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, allodynie, cholécystokinine, proglumide, nétazepide

Etude des protéines pUL77 et pUL93, protéines accessoires du complexe d'encapsidation du cytomégalo virus humain

Liste des auteurs : [Claire Gourin](#)¹, Sophie Alain^{1,2}, Sébastien Hantz^{1,2}

Laboratoire de recherche de rattachement :

1. UMR1092, Resinfit, Inserm, Université de Limoges, CHU Limoges, Limoges, France
2. Centre National des Herpesvirus, Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU Limoges, Limoges, France

Courriel de l'auteur principal : claire.gourin@unilim.fr

Résumé :

Introduction et objectifs - Le cytomégalo virus est la première cause d'infection congénitale virale responsable d'une morbidité élevée chez les greffés. Le letermovir est un antiviral ciblant le complexe d'encapsidation du CMVH composé des protéines pUL56, pUL89 et pUL51. Des protéines partenaires du complexe, pUL77 et pUL93 ont démontré leur rôle indispensable dans l'encapsidation. Néanmoins, peu de données existent quant à leurs fonctions précises et si elles peuvent être liées au mode d'action du letermovir. L'objectif de cette étude est donc de définir leur relations structure-fonction.

Matériels et méthodes - L'identification des régions conservées a été réalisée par alignement avec ClustalW de 18 séquences d'homologues de pUL77 et pUL93 de différents herpesvirus avec la souche AD169. Les gènes UL77 et UL93 de 5 souches de références du CMVH, de 30 souches naïves de tout traitement par le letermovir et de 13 souches issues de patients traités par le LTM ont été séquencés par SANGER ou NGS. 45 séquences de souche naïves issues de la Genbank ont complété les résultats obtenus. Les mutations d'acides aminés ont été répertoriées sous la forme de deux heatmaps binaires. La modélisation 3D a été réalisée avec les serveur I-TASSER et ALPHAFOLD. Les mutations sélectionnées sous letermovir ont été étudiées en virus recombinant.

Résultats, discussion et conclusion - Quatre domaines conservés ont été mis en évidence dans pUL77 et trois dans pUL93. Deux nouvelles mutations ont été identifiées dans chaque protéine chez des patients ayant reçu du letermovir, pouvant suggérer une interaction possible de celles-ci avec le letermovir. La modélisation de ces deux protéines a permis de mettre en évidence des domaines tels qu'un motif coiled-coil au niveau des cent premiers acides aminés de pUL77. Des essais antiviraux et des capacités répliquatives ont été réalisés afin de déterminer l'impact de ces nouvelles mutations. Une étude en virus recombinant est également envisagée pour confirmer la présence de NLS putatifs décrits dans la littérature pour chacune des deux protéines.

Mots-clefs : cytomégalo virus, letermovir, complexe d'encapsidation, pUL77, pUL93

Le potentiel d'un passeport pharmacogénétique pour la personnalisation du traitement chez les patients transplantés rénaux

Liste des auteurs : [Dorian Chastagner](#), Fatouma Touré, Nicolas Picard

Laboratoire de recherche de rattachement : Pharmacology&Transplantation, UMR 1248

Courriel de l'auteur principal : dorian.chastagner@etu.unilim.fr

Résumé :

Contexte - En 2023, l'étude européenne PREPARE a démontré l'utilité clinique d'une stratégie de génotypage préemptif utilisant un panel pharmacogénétique de 12 gènes liés à 42 médicaments [1]. La même année, PharmGKB® a déployé un outil interactif, Genotype Selection Interface (GSI), permettant aux utilisateurs d'obtenir des recommandations pharmacogénétiques pour des combinaisons gène-médicament d'intérêt [2].

Méthode - Nous avons réalisé une analyse rétrospective des données de séquençage de nouvelle génération de 50 patients (âge moyen 58,8 ans) qui ont bénéficié d'une analyse génétique en panel de 41 pharmacogènes [3]. Nous avons concentré notre analyse sur les gènes de notre panel disponibles dans l'interface GSI de PharmGKB®. Les médicaments prescrits au moment de l'analyse génétique ont été recueillis à partir des dossiers cliniques des patients (moyenne de lignes de traitement, n=7). Nous avons ensuite déterminé les pourcentages de patients qui présentaient au moins un variant génétique susceptible d'induire une intervention pharmaceutique (définition de l'actionnabilité théorique) et le pourcentage d'entre eux qui avaient au moins un traitement faisant partie des combinaisons gène-médicament d'intérêt (définition de l'actionnabilité effective).

Résultats - Le pourcentage d'actionnabilité théorique était de 96% (48/50). Le pourcentage d'actionnabilité effective pour une prescription au moment de l'analyse était de 26% (13/50). En considérant une transplantation effective, le pourcentage attendu d'actionnabilité atteignait 50% (25/50). Les combinaisons gène-médicament les plus fréquentes étaient CYP2C19*1/*17-lansoprazole (42,9%), SLC01B1*1/*5-rosuvastatine (19,1%) et CYP3A5*1/*3-tacrolimus (19%). Les interventions proposées comprenaient l'ajustement de la dose (par exemple, l'utilisation de 1,4 fois la dose standard d'allopurinol chez un patient prédit comme métaboliseur lent ABCG2 génotype T/T) ou la proposition d'une alternative thérapeutique (par exemple, éviter la codéine chez un patient possédant une fonction augmentée du CYP2D6*1/*2x2).

Conclusion - Cette étude souligne l'importance d'inclure la pharmacogénétique dans la prise en charge des patients polymédiqués, afin d'assurer un ajustement personnalisé des traitements.

Mots-clefs : pharmacogénétique, transplantation rénale, médecine personnalisée

Effet de vidéos 360° personnalisées sur la santé mentale des personnes âgées institutionnalisées

Liste des auteurs : J. Restout, I. Bernache-Assollant, S. Mandigout, A. Perrochon

Laboratoire de recherche de rattachement : Handicap, Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVAÉ)

Courriel de l'auteur principal : julie.restout@etu.unilim.fr

Résumé :

Un des défis associés au vieillissement est de promouvoir le bien-être des personnes âgées. La réalité virtuelle, particulièrement la réalité virtuelle immersive, semble être une alternative intéressante. La littérature montre un effet positif de cette technologie sur le bien-être, notamment sur l'apathie, les émotions et l'anxiété. Pour d'autres variables testées (dépression, solitude, qualité de vie, engagement social), les résultats ne sont pas clairs. L'objectif de cette recherche est d'évaluer l'effet de vidéos 360° personnalisées, en utilisant un casque immersif, sur le bien-être des résidents âgés institutionnalisés, avec et sans troubles cognitifs.

Cette étude a été menée dans des EHPAD en Auvergne-Rhône-Alpes et en Nouvelle-Aquitaine. Soixante-huit participants, avec ou sans troubles cognitifs, ont pris part à l'étude, qui consistait en huit sessions de réalité virtuelle, avec une vidéo différente pour chaque session. Les vidéos ont été sélectionnées à partir de l'histoire de vie de chaque participant, pour promouvoir la réminiscence. Seules les vidéos susceptibles de rappeler des souvenirs associés à des émotions positives ont été sélectionnées. L'anxiété, la dépression, la qualité de vie, l'état émotionnel, la solitude et l'identification sociale ont été mesurés avant et après l'intervention afin d'évaluer les changements. Les effets secondaires qui peuvent survenir avec le casque et le sentiment de présence procuré par cette technologie ont également été mesurés.

Les résultats ont montré une diminution significative de la dépression ($p=0,025$) et une augmentation de la qualité de vie ($p=0,031$) après la période d'intervention. Les effets des sessions sur la dépression étaient exclusivement présents chez les adultes âgés avec un déclin cognitif ($p=0.031$). Il n'y a pas eu d'effets significatifs sur les autres variables. Les vidéos 360° semblent être bien tolérées et procurent un haut niveau de sentiment de présence. Cette étude met en évidence le potentiel des vidéos 360° immersives pour promouvoir le bien-être des personnes âgées.

Mots-clefs : vieillissement, réalité virtuelle, santé mentale, réminiscence, personnalisation

10h45 - 11h15 | Session 2 : « Illustre ta thèse & Objet mystère »



Illustre ta thèse | **Creating an *in vitro* hiPSCs-derived neuromuscular junction to mimic Charcot-Marie-Tooth disease**

Liste des auteurs : [Camille Scherrer](#), Camille Loret, Colman Buckley, Amandine Rovini, Laurence Richard, Nicolas Védrenne, Anne-Sophie Lia, Franck Sturtz, Vincent Kermene, Frédéric Favreau, Pierre-Antoine Faye

Laboratoire de recherche de rattachement : NeurlT (Neuropathies périphériques et Innovation Thérapeutiques), UR20218

Courriel de l'auteur principal : camille.scherrer@unilim.fr

Résumé :

Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT) is the most common inherited neuropathy characterized by peripheral nerve degeneration. More than 100 altered genes have been identified as responsible for this disease. These genes are predominantly expressed in neuronal cells, which complicate their study, as they can hardly be harvested. Our team already successfully generated motoneurons (MN) and Schwann-cells (SC) derived from human induced-pluripotent-stem-cells (hiPSC), which allowed to initiate the study of CMT physiopathology and to test new therapeutics. Our goal was to generate a novel *in vitro* neuromuscular junction model allowing the study of some physiopathological aspects that could not be studied in the monocellular models. To achieve this, we started by generating hiPSC derived-motor neuron spheroids (MNS) and SC. We initiated this approach using control (WT) cells.

Through qPCR and immunolabeling techniques, we evaluated the evolution of hiPSC towards a neuronal and glial fate in MNS and SC, respectively. By co-culturing WT MN and SC on multielectrode arrays, we showed an enhanced survival of MN, enabling electrophysiological recordings that could not be achieved using MNs monoculture. This demonstrated the positive impact of the co-culture. hiPSC will also be differentiated into muscle cells in order to establish an all-human, isogenic, scaled-down model of neuromuscular junction in a customized microfluidic chip, further enhancing the complexity of our model system.

CMT hiPSC models already created in the laboratory either in GDAP1 (p.Ser194*) or in SH3TC2 (p.Gln71*) and (p.Arg954*) could then be used to generate 1) MNS, 2) MNS+SC coculture and 3) *in vitro* neuromuscular junctions. Overall, our study highlights the importance of developing complementary relevant models for a deeper understanding of CMT and the pursuit of effective treatments.

Mots-clefs : Charcot-Marie-Tooth disease, *In vitro* Models, Neuromuscular Junction, hiPSCs, Microfluidic Device



Objet mystère | **Vésicules extracellulaires : la clef de la détection des biomarqueurs du glioblastome ?**

Liste des auteurs : Amy Gateau, Hussein Akil, Flavien Beffera, Shuwen Zeng, Lucie Karayan-Tapon, Pierre-Olivier Guichet, Corinne Champeaux, Frédéric Dumas-Bouchiat, Mireille Verdier, Georges Humbert, Barbara Bessette et Fabrice Lalloué

Laboratoire de recherche de rattachement : Laboratoire CAPTuR UMR Inserm 1308

Courriel de l'auteur principal : amy.gateau@unilim.fr

Résumé :

Le glioblastome (GBM) est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs cérébrales. La survie médiane des patients reste très mauvaise malgré les avancées en matière de diagnostic en raison de l'hétérogénéité tumorale et de l'émergence de cellules résistantes aux traitements radio- et chimiothérapeutiques. La prise en charge de ces patients peut être améliorée grâce à l'identification de biomarqueurs moléculaires susceptibles d'aider au diagnostic ou au pronostic. Cependant, les biopsies tumorales ne sont pas représentatives de l'hétérogénéité intratumorale, rendant complexe le suivi longitudinal des patients afin d'adapter la prise en charge. Afin de répondre à cette problématique, il est indispensable de disposer de biomarqueurs circulants accessibles par biopsie liquide dans le GBM.

Un nouveau mode de biopsies liquides basé sur l'analyse du contenu des vésicules extracellulaires (VEs) émerge actuellement. Ainsi, dans le GBM, la sécrétion de VEs contenant un variant tronqué de l'EGFR (EGFRvIII) présent dans 40% des GBM a été mis en évidence. L'EGFRvIII est constitutivement activé contribuant ainsi à la tumorigénicité et favorisant la résistance aux traitements chimiothérapeutiques. La détection précoce de l'EGFRvIII dans les VEs par biopsie liquide à partir des méthodes actuelles n'est pas compatible avec des applications de routine clinique et manque de sensibilité pour détecter les biomarqueurs à des concentrations faibles dans le sang des patients.

Nos développements technologiques préliminaires sur l'amélioration de la méthode de résonance plasmonique de surface (SPR) ouvrent la voie à la détection sans marquage, en temps réel, et avec un minimum de préparation de VEs issues des fluides biologiques. Notre objectif est ainsi d'améliorer la sensibilité de détection des biomarqueurs circulants dans les vésicules extracellulaires dérivées de glioblastomes humains contenues dans le sang circulant des patients en utilisant la technologie SPR.

Mots-clefs : Vésicules extracellulaires, Biomarqueurs pronostiques, Glioblastome, Biopsie liquide, Aggressivité tumorale



Objet mystère | **POFUT1 et miRNA : étude bioinformatique, moléculaire et comparative de nouveaux acteurs du processus tumoral dans le cancer colorectal**

Liste des auteurs : Oumaima Mazour, Bouabid Badaoui, Agnès Germot

Laboratoire de recherche de rattachement : Laboratoire des Agroressources, Biomolécules et Chimie pour l'Innovation en Santé (LABCiS)

Courriel de l'auteur principal : oumaima.mazour@etu.unilim.fr

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus répandus et une cause majeure de décès par cancer dans le monde, avec environ un million de décès par an. Des études ont montré que des modifications dans les motifs glycaniques sont liées à l'augmentation de la prolifération et de la migration des cellules cancéreuses. La protéine O-fucosyltransférase 1 (POFUT1), impliquée dans la O-fucosylation de domaines EGF-like de protéines membranaires ou extracellulaires, est surexprimée dans de nombreux cancers, y compris le cancer colorectal. Notre travail de recherche se concentre sur la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la dérégulation de *POFUT1*, en mettant particulièrement l'accent sur les microARN (miARN). Dans une première phase, nous avons réalisé une recherche *in silico* visant à identifier les miARN candidats qui ciblent *POFUT1* et qui sont également connus pour être dérégulés dans le contexte du CCR. Cette démarche a abouti à l'identification de 13 miARN présentant un intérêt significatif dans la sous-expression de *POFUT1*. Dans la phase expérimentale *in vitro*, nous avons étudié l'expression des miARN identifiés, dans différentes lignées cellulaires normale et cancéreuses du côlon.

Les résultats obtenus sont en accord avec les données *in silico*, renforçant ainsi l'importance potentielle de ces miARN dans la régulation de *POFUT1*. Actuellement, nous suivons les impacts de la modulation de l'expression de miARN d'intérêt au sein des lignées cellulaires cancéreuses, dans le but d'évaluer leur influence sur *POFUT1*, ainsi que sur les caractéristiques cytologiques. Nous prévoyons de quantifier l'expression de *POFUT1* et des miARN dans des échantillons de tissus prélevés chez des patients atteints de CCR. Ensuite, nous chercherons à établir des corrélations entre ces données d'expression et les informations cliniques et pathologiques des patients. L'utilisation combinée de miARN et de *POFUT1* comme signature moléculaire pourrait contribuer à améliorer la détection précoce, le suivi de la maladie et/ou la prédiction de la survie chez les patients atteints du cancer colorectal.

Mots-clefs : POFUT1, microARN, biomarqueur, cancer colorectal, modification post-transcriptionnelle,



Objet mystère | Réalité virtuelle immersive et entraînement à la marche par assistance robotique : Validation d'un nouveau dispositif dans la rééducation des patients AVBC

Liste des auteurs : Charles Morizio, Maxence Compagnat, Arnaud Boujut, Ouidad Labbani-Igbida, Maxime Billot, Anaïck Perrochon

Laboratoire de recherche de rattachement : Laboratoire HAVAE

Courriel de l'auteur principal : charles.morizio@unilim.fr

Résumé :

Objectifs - La durée des séances de rééducation et la participation active des patients sont cruciales pour la récupération de la marche dans les premiers temps suivant l'apparition d'un accident vasculaire cérébral (AVC). La réalité virtuelle (RV) offre des environnements stimulants et ludiques susceptibles de promouvoir la motivation intrinsèque et la participation active des patients AVC non déambulants, lorsqu'elle est combinée à une rééducation à la marche robot-assistée (RAGT). Nous avons développé un nouveau dispositif de RV immersive associé à la RAGT. Ce dispositif comprend un affichage par visiocasque et des capteurs portables fournissant des mouvements de marche en temps réel dans l'environnement virtuel. L'objectif de cette étude était de valider l'utilisation de ce nouveau dispositif et d'évaluer l'apparition de cybercinétose chez des participants en bonne santé avant de tester le dispositif chez des patients victimes d'un AVC.

Méthodes - Trente-sept participants sains ont été inclus et ont effectué deux sessions de RAGT en RV. Ils ont marché au sein du Gait Trainer pendant 20 minutes dans un environnement virtuel représentant une forêt. L'apparition d'une cybercinétose, le sentiment de présence et l'utilisabilité du dispositif ont été évalués à l'aide de trois questionnaires : le Simulator Sickness Questionnaire (SSQ), le Presence Questionnaire (PQ) et le System Usability Scale (SUS).

Résultats - Tous les participants ont effectué les deux sessions. La plupart des participants (78,4 %) n'ont pas eu d'effets indésirables significatifs (SSQ < 5). Le sentiment de présence dans l'environnement virtuel était élevé ($106,42 \pm 9,46$). Les participants ont rapporté un bon niveau d'utilisabilité du dispositif ($86,08 \pm 7,54$).

Conclusion - Cette étude a démontré l'utilisabilité de notre dispositif de RV et n'a pas entraîné l'apparition de cybercinétose. De futures études devraient évaluer les mêmes paramètres et l'efficacité de ce dispositif chez des patients ayant subi un AVC.

Mots-clefs : virtual reality ; head-mounted display; robot-assisted gait training ; gait rehabilitation; cybersickness

11h15 - 12h00 | Session 3 : « Ω -Health sous tous les angles (2) »

Etude de la coopération des voies du récepteur de la cellule B (BCR) et de NF-kappa B dans un modèle murin porteur de la mutation *Myd88L252P*

Liste des auteurs : Ophélie Têteau, Tiffany Marchiol, Jean Feuillard, Christelle Vincent-Fabert

Laboratoire de recherche de rattachement : CRIBL UMR CNRS 7276 / INSERM 1262

Courriel de l'auteur principal : ophelie.teteau@unilim.fr

Résumé :

Suite à une exposition à un pathogène, certaines étapes de la différenciation du lymphocyte B (LB) présentent un risque élevé d'apparition de mutations, comme l'hypermutation somatique dans le centre germinatif (CG) avec l'enzyme AID. Ces mutations seraient favorisées par une stimulation antigénique répétée. La voie du facteur de transcription NF kappa B (NF κ B) est fortement impliquée dans la différenciation des LB et est fréquemment dérégulée dans la lymphomagenèse B. La maladie de Waldenström (MW) est un lymphome lymphoplasmocytaire, dont 90% des patients présentent la mutation *L265P* du gène *MYD88* conduisant à une activation continue de la voie NF κ B en aval. La MW est caractérisée par une infiltration médullaire de LB allant du petit lymphocyte mature jusqu'au plasmocyte et par une sécrétion anormalement élevée d'immunoglobuline de type M monoclonale. Les lymphocytes B mémoires post-CG représentent l'équivalent non-tumoral de ces cellules.

L'objectif est de reproduire l'origine cellulaire du clone tumoral en faisant exprimer la mutation *L252P* du gène *MYD88* au niveau de LB du CG chez la souris, et d'étudier la dynamique de l'émergence d'un clone de LB selon la chronicité de l'immunisation.

Des souris porteuses de la mutation *Myd88^{L252P}* (orthologue murin) sont croisées avec des souris AIDCre^{ERT2}, pour restreindre la mutation au CG. Ces souris ont reçu une seule ou une répétition (1/mois pendant 5 mois) d'immunisation avec des globules rouges de moutons. Un suivi de la population cellulaire du sang est effectué mensuellement pendant 1 an.

Les souris *Myd88/AIDCre^{ERT2}* ont présenté une augmentation de 20% à 90% entre J15 et M10, de cellules B exprimant le transgène *Myd88^{L252P}* dans le sang, quel que soit l'immunisation. Un pic d'immunoglobuline sérique est détecté à partir de M10. Les analyses du développement B dans la rate et la moelle osseuse compléteront l'étude phénotypique de ce modèle murin.

Mots-clefs : Maladie de Waldenström, Lymphome B, Centre germinatif, MYD88, Stimulation antigénique

Investigation de deux épidémies françaises de toxoplasmose. Apport de la génomique

Liste des auteurs : Etienne HERAULT, Aurélien MERCIER, Daniel AJZENBERG, Karine PASSEBOSC, Isabelle VILLENA, CNR Toxoplasmose, Hélène YERA, Lokman GALAL

Laboratoire de recherche de rattachement : Epidémiologie des Maladies Chroniques en zone Tropicale (EpiMaCT)

Courriel de l'auteur principal : etienne.herault@unilim.fr

Résumé :

La toxoplasmose est une maladie parasitaire due à *Toxoplasma gondii*. Globalement asymptomatique pour la population générale, cette parasitose peut être grave chez l'enfant à naître et les personnes immunodéprimées. Le Centre National de Référence (CNR) Toxoplasmose coordonne un réseau de surveillance des cas de toxoplasmose congénitale, avec l'appui du Centre de Ressources Biologiques (CRB) *Toxoplasma* qui centralise les souches cliniques, et se charge de leur génotypage en utilisant 15 marqueurs microsatellites (MS). La détection simultanée ou à des temps rapprochés de souches génétiquement identiques en MS évoque la circulation d'un clone épidémique et peut contribuer à identifier la source de l'infection, surtout si elle est d'origine alimentaire. Cependant, seule l'analyse du génome complet permet de confirmer la circulation d'un clone comme le montrent les études les plus récentes issues du domaine de la génomique bactérienne. L'objectif de cette étude d'épidémiologie génomique est d'évaluer rétrospectivement, pour la première fois chez *T. gondii*, l'apport de l'analyse du génome complet par rapport au génotypage MS dans la circulation de deux clones épidémiques à l'échelle nationale.

A partir des bases de données du CNR/CRB, nous avons extrait et analysé les profils MS de 2419 isolats obtenus de toxoplasmose entre 2006 et 2022. Les génomes complets de 16 souches de *T. gondii* recueillies chez des femmes enceintes ou patient immunodéprimé appartenant à deux clones MS détectés dans plusieurs régions françaises seront séquencés et les variants génétiques recherchés afin de vérifier leur clonalité. Les données génomiques seront analysées à la lumière des données épidémiologiques afin d'identifier la source de l'infection.

En s'appuyant sur des outils de génomiques, la survenue d'épisodes épidémiques de toxoplasmose à une échelle nationale pourrait être mise en évidence.

Plus largement, cette étude contribuera à une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la toxoplasmose en France, en caractérisant les sources des infections humaines.

Mots-clefs : *Toxoplasma gondii*, Génotypage, Microsatellites, Génome Complet, Protocole

Optimisation par plan d'expérience d'un procédé d'éco-extraction combinant simultanément l'action d'une enzyme à des ultrasons pour la récupération en une seule étape des composés lipophiles et hydrophiles de trois marcs de fruits rouges

Liste des auteurs : Morag Davidson^a, François Louvet^b, Emmanuelle Meudec^c, Cornelia Landolt^a, Karine Grenier^a, Sandrine Périno^d, Tan-Sothéa Ouk^a and Naïma Saad^{a,*}.

Laboratoire de recherche de rattachement :

^a Univ. de Limoges, LABCiS, UR 22722, F-87000 Limoges, France.

^b ENSIL-ENSCI Formation : Céramique Industrielle, Univ. de Limoges, ESTER, 87068 Limoges, France.

^c SPO, INRAE, Univ Montpellier, Institut Agro, Montpellier, France.

INRAE, PROBE research infrastructure, Polyphenol Analytical Facility, Montpellier, France

^d Équipe GREEN, UMR 408 SQPOV, Avignon Université, F-84000 Avignon, France.

Courriel de l'auteur principal : morag.davidson@etu.unilim.fr

Résumé :

Depuis 2010, 100 millions de tonnes de fruits rouges sont produites chaque année dans le monde. 20% de déchets résultent de leur 1^{ère} transformation industrielle, comprenant les graines et les peaux, appelés « marcs ». Malgré leurs hautes teneurs en molécules bioactives, ces marcs sont aujourd'hui peu valorisés, la majorité d'entre eux finissant incinérés. Le but de cette thèse a été de mettre au point une alternative écologique pour la valorisation de marcs de framboise, fraise et mûre. Un procédé d'éco-extraction innovant, basé sur les principes de la chimie verte, a été développé pour extraire simultanément les composés hydrophiles et lipophiles des marcs dans un solvant aqueux en combinant l'action simultanée d'une enzyme et d'ultrasons (US).

Le plan d'expérience utilisé pour optimiser le procédé est le Definitive Screening Design (DSD). Il comprend le screening de trois niveaux par paramètre, permettant l'étude de la courbe réponse-facteur étudié, tout en réduisant le nombre d'essai à réaliser ($N = 2k + 1$). Lors de ces travaux, six paramètres ont été optimisés : l'amplitude des US, le pH, le ratio enzyme/substrat (E/S), le ratio solide/liquide (S/L), la température et la durée d'extraction. L'étude de trois niveaux pour six paramètres nécessiterait 729 combinaisons, mais grâce au DSD, seuls 13 essais ont été réalisés. Le procédé optimisé (une amplitude US = 70%, pH = 8, ratio E/S = 1% (p/p), ratio S/L = 6% (p/v), t = 30 min, T = 60 °C) a permis d'obtenir des extraits sous forme d'émulsions, riches en polyphénols, acides gras insaturés, phytostérols et tocots, qui présentent des activités prébiotiques *in vitro* sur deux souches de bactéries lactiques (*Lactobacillus plantarum* 299v et *Lactobacillus rhamnosus* GG).

Mots-clefs : marcs de fruits rouges, extraction assistée aux ultrasons et enzyme, optimisation par DSD, extraction simultanée de composés lipophiles et hydrophiles, activité prébiotique.

12h00 - 12h30 | Session 4 : « Start-up - Dyameo »

Dyameo, valorisation de la recherche et industrialisation de dispositifs médicaux d'aide à la chirurgie du cancer

Liste des auteurs : Cédric Enguehard, Virgile Barret-Vivin, Alexis Saintamand

Laboratoire de recherche de rattachement : Dyameo

Courriel de l'auteur principal : contact@dyameo.com

Résumé :

Dyameo valorise des travaux initiés lors d'une collaboration impliquant le laboratoire Captur, l'IRCER, le CHU de Limoges ainsi que la société KAMAX.

La startup développe des dispositifs médicaux destinés à aider les médecins à identifier la limite entre tissu sain et tumoral, dite « marge tumorales », lors du retrait chirurgical d'un cancer. Cette détermination, est cruciale, car la persistance de cellules tumorales augmente le risque de rechute, tandis qu'un retrait excessif de tissu sain altère la qualité de vie post-opératoire.

La technologie repose sur une sonde en fibre optique à l'extrémité de laquelle est placée un biosenseur identifiant la présence de marqueurs membranaires caractéristiques des cellules tumorales. Lorsque la sonde est placée en contact avec un tissu, le biosenseur va réagir à la présence de sa cible et altérer en réponse un signal lumineux émis par le dispositif. L'interprétation de ce signal par un algorithme permettra d'informer le médecin sur la nature du tissu touché, le tout en quelques secondes. De nombreuses preuves de concept ont démontré l'efficacité et la précision de la détection permise par un biosenseur développé spécifiquement pour des applications en chirurgie ORL.

Après plusieurs années de R&D réalisées au sein de locaux de l'Université, Dyameo s'apprête aujourd'hui à déménager dans ses propres locaux afin de franchir un cap : la fabrication des dispositifs va entrer en phase d'industrialisation, et un essai clinique multicentrique est en cours de préparation. Il permettra de comparer les performances du dispositif aux méthodes de référence actuelles dans des conditions d'utilisation réelles afin d'obtenir le marquage CE et de commencer la commercialisation.

Mots-clefs : Start-up / cancer / Marges tumorales / dispositif medical / Marqueur tumoraux

13h30 - 14h30 | Session 5 : « Posters »

Simulations de co-perméation passive à travers les membranes

Liste des auteurs : Ahmed Taoufiq Bourakadi, Mehdi Benmameri, Patrick Trouillas, Gabin Fabre

Laboratoire de recherche de rattachement : INSERM U1248 Pharmacology & Transplantation

Courriel de l'auteur principal : ahmed_toufiq.bourakadi@unilim.fr

Résumé :

La perméation passive des xénobiotiques, tels que les médicaments, à travers la membrane plasmique est un processus clé vis-à-vis de leur absorption. Cependant, environ 90% des médicaments ne parviennent pas à passer au stade d'essais cliniques avancés en raison de leur faible biodisponibilité, à savoir la fraction de médicament atteignant la circulation sanguine. Cette perméation passive est quantifiée par le biais d'un coefficient de perméabilité, qui caractérise le taux de diffusion d'une molécule à travers une membrane.

Les simulations de dynamique moléculaire (in silico) sont employées pour étudier les interactions entre les molécules et les modèles de bicouches lipidiques au niveau atomique. Si nos travaux antérieurs se sont principalement concentrés sur la perméation de molécules individuelles, ce travail vise à comprendre l'impact de la synergie entre une paire de molécules, dite co-perméation, sur le coefficient de perméabilité. Cette démarche pourrait potentiellement contribuer à identifier des molécules facilitant la perméation, améliorer l'absorption et la biodisponibilité de nombreux médicaments et affiner la capacité prédictive de nos modèles.

Cette étude se concentre sur la curcumine et la silybine, deux polyphénols aux effets thérapeutiques connus pour lesquels nous avons observé des effets synergiques lors de simulations libres. Des simulations biaisées, accélérant les processus lents, permettent de quantifier cette synergie à travers l'analyse des profils énergétiques et des coefficients de perméation. À long terme, ces travaux visent à optimiser les stratégies de formulation des médicaments en incluant des co-perméants afin d'améliorer leur biodisponibilité.

Mots-clefs : Dynamique moléculaire, co-perméation passive, xénobiotiques, membrane, pharmacologie

Digestive post-glucuronidation release and accumulation of mycophenolic acid as the key initiating factor of its associated gastrointestinal adverse effects

Liste des auteurs : Clarisse Brossier¹, Emilie Pinault¹, Hélène Arnion¹, François-Ludovic Sauvage¹, Anne Druilhe¹, Pierre Marquet^{1,2}, Roland Lawson¹.

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR 1248 – Inserm – P&T

Courriel de l'auteur principal : clarisse.brossier@unilim.fr

Résumé :

Context/Objectives - Mycophenolic acid (MPA) is a widely used immunosuppressant associated with gastrointestinal adverse effects in more than 30% of transplant patients, compromising their adherence to treatment. This toxicity was recently linked to bacterial β -glucuronidase (β -G) activity, involved in the back-transformation of MPA-glucuronide (MPAG, inactive) to MPA (active) in the gastrointestinal tract and supplies the enterohepatic circulation. We hypothesize that high exposure to MPA in the digestive tract by β -G could explain gastrointestinal disorders. Our study aims at understanding the pathophysiology of MPA-induced enteropathy (MIE) on intestinal epithelial cells (Caco-2) and investigating the potential of pharmacological inhibition of β -G activity in a mouse model.

Material & Methods - *In vitro*, we evaluated the effect of MPA and MPAG on cell viability by using MTS colorimetric assays. The effect of MPA on cell proliferation/migration was assessed using a wound-healing assay by monitoring wound-confluence with the Incucyte system. *In vivo*, we developed a mouse model of MIE and evaluated the protective effect of a β -G inhibitor, amoxapine, on gastrointestinal lesions. Mice were randomized into four groups of seven and treated daily for seven days (control (0.4% methanol-saline); mycophenolate-mofetil (900mg/kg/day); amoxapine (5mg/kg/day); and mycophenolate-mofetil+amoxapine). Fecal and plasma samples were collected (day 8) for MPA-MPAG quantitation (LC-MS/MS), and the proximal colon for histological examination (HES staining).

Results - MPA concentrations significantly decreased Caco-2 cell viability after 96h of incubation and delayed wound closure. Concentrations of MPAG did not impair cell viability. Mycophenolate-treated mice showed complete architectural disorganization of the proximal colon, which was significantly attenuated by co-administration of amoxapine. Moreover, MPA digestive exposure was significantly reduced in MMF+amoxapine co-treated mice, without reducing the systemic concentration.

Conclusions - These experiments provide for the first time a link between the digestive accumulation of MPA and its gastrointestinal adverse effects. Taming β -G activity prevents MPA toxicity and suggests its potential to prevent MIE in patients.

Mots-clefs : Mycophenolic acid, enteropathy, adverse outcome pathway, digestive homeostasis, gut microbiota

Le « passeport » pharmacogénétique en pratique clinique : à propos d'un cas

Liste des auteurs : [Dorian Chastagner](#), Vincent Haufroid, Nicolas Picard

Laboratoire de recherche de rattachement : Pharmacology&Transplantation, UMR 1248

Courriel de l'auteur principal : dorian.chastagner@etu.unilim.fr

Résumé :

Contexte - Entre 2017 et 2019, le Réseau Francophone de pharmacogénétique (RNPGx) a établi une liste de 41 gènes pour la personnalisation des traitements médicamenteux [1]. En 2023, l'étude européenne PREPARE a démontré l'intérêt de la mise à disposition d'un "passeport pharmacogénétique" contenant les génotypes de 12 gènes liés à 42 médicaments [2].

Méthode - Le cas est celui d'une patiente de 63 ans souffrant de dépression résistante qui a bénéficié d'un test de pharmacogénétique à la suite d'un surdosage en vortioxétine (Brintellix®) sans étiologie environnementale identifiée. Les concentrations plasmatiques de vortioxétine aux doses initiales et maximales recommandées (10 et 20 mg/j) ont été mesurées, elles étaient respectivement de 89,1 et 198,2 ng/mL, avec une marge thérapeutique comprise entre 10 et 40 ng/mL (seuil d'alerte : 80 ng/mL) [3]. L'analyse par séquençage nouvelle génération (NGS) a été réalisée sur un Illumina® MiSeq avec le kit RNPGx (SophiaGenetics®).

Résultats - L'analyse du gène du cytochrome P450 (CYP) 2D6 (enzyme du métabolisme de la vortioxétine) a révélé une délétion hétérozygote (CYP2D6*5) ainsi que 4 substitutions de nucléotides (rs3892097, rs28371704, rs28371703, rs1065852) permettant d'identifier l'allèle résiduel comme étant le CYP2D6*4. Le génotype *4/*5 prédit une perte complète de l'activité du 2D6, expliquant le surdosage qui s'est produit. Le retraitement des données des 41 autres gènes du panel a également permis de conclure à un déficit partiel du CYP2B6 (génotype *1/*6) et une déficience complète de CYP2C19 (génotype *2/*2). La connaissance des 3 génotypes permet d'agir sur 11 autres antidépresseurs et 20 médicaments d'autres classes.

Conclusion - Les protéines impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments sont codées par un nombre limité de gènes hautement polymorphes. Les relations génotype-phénotype sont robustes. Ce cas illustre la valeur de l'analyse de ces gènes pour optimiser et sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

1. Picard N. et al. *Thérapie*.2017;72:185-192.
2. Swen JJ. et al. *Lancet*.2023;401:347-356.
3. Hiemke C. et al. *Pharmacopsychiatry*.2018;51:9-62.

Mots-clefs : pharmacogénétique, analyse NGS, médecine personnalisée

Construction d'une collection de souches « One-Health » pour une caractérisation génomique d'*Acinetobacter spp.*

Liste des auteurs : [Guenin Anne-Laure](#), Jean-Luc Zonderland, Michaël Treille, Couvé-Deacon Elodie, Da Re Sandra

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR 1092 RESINFIT

Courriel de l'auteur principal : anne-laure.guenin@unilim.fr

Résumé :

Introduction et objectifs - Le genre *Acinetobacter* regroupe des coccobacilles à Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii* (Ab), un pathogène opportuniste multirésistant responsable d'infections chez l'homme et l'animal et qui est aussi retrouvé dans l'environnement. Ab est considéré par l'OMS comme l'un des 6 pathogènes prioritaire dans les recherches sur l'antibiorésistance. Bien qu'Ab soit une bactérie considérée comme environnementale, sa niche écologique est peu connue. C'est une bactérie naturellement compétente qui possède un génome plastique lui permettant d'acquérir des éléments génétiques associés à sa multirésistance, tel que les intégrons de résistance (IR). L'objectif de ce travail est de mettre en place une collection « One-Health » de souches d'*Acinetobacter spp.* afin d'identifier les potentiels réservoirs d'Ab et déterminer s'il existe un lien entre les souches Ab et non-*baumannii* isolées de l'homme, de l'animal et de l'environnement.

Matériel et méthodes - Les souches humaines sont isolées de patients des CHU de Limoges et de Bordeaux. Les souches d'origines animales sont isolées à partir de prélèvements d'animaux (compagnie et élevages). Les souches environnementales proviennent de l'environnement clinique et de prélèvements environnementaux (sols). Pour ces derniers, l'isolement des souches est réalisé sur milieu sélectif CHROMagar *Acinetobacter* et validé par identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Les souches sont dans un premier temps, caractérisées pour leur résistance (antibiogramme), capacité de compétence, présence d'intégron (triplex PCR).

Résultats, discussion et conclusion - A ce jour nous possédons une collection d'*Acinetobacter* de 111 souches cliniques, 65 souches animales et 12 souches environnementales. D'autres prélèvements animaux et environnementaux sont en cours. Sur les 189 souches étudiées, 8% possèdent un IR (classe 1 ou classe 2) et 34% des 89 souches testées sont naturellement transformables.

Afin d'identifier des possibles liens entre les souches d'*Acinetobacter spp.* provenant de différents environnements, nous séquencerons le génome d'une sélection de souches de chaque environnement (séquençage NGS long-read).

Mots-clefs : *Acinetobacter spp.* - One-Health - Antibiorésistance - Epidémiologie - Intégron

Enhancing Charcot-Marie-Tooth Disease Models through CRISPR-Edited hiPSCs derived Schwann Cells

Liste des auteurs : [Camille Loret](#), Amandine Pauset, Pierre-Antoine Faye, Valérie Prouzet-Mauleon, Ioanna Pyromali, Angélique Nizou, Federica Miressi, Franck Sturtz, Amandine Rovini, Frédéric Favreau, Béatrice Turcq and Anne-Sophie Lia

Laboratoire de recherche de rattachement : UR20218 - NeurlT

Courriel de l'auteur principal : camille.loret@unilim.fr

Résumé :

Contexte/objectif - Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common inherited-peripheral-neuropathy, involving more than 100 genes. *SH3TC2*, the most frequently mutated gene for the autosomal-recessive form of demyelinating CMT, is mainly expressed in neurons. Pathophysiological studies and discovery of new treatments require appropriate cellular models, especially when the cells involved are difficult to access. In this regard, human-induced-pluripotent-stem-cells (hiPSCs) are a powerful tool, but reprogramming is highly time-consuming and produces clones of diverse genetic background. Recent advances in CRISPR-base-editing allow precise base pair conversion. We use this editing technology to generate the first two isogenic CMT-hiPSC- neuronal models containing *SH3TC2* modifications.

Methods - From control hiPSCs we aimed to generate by CRISPR-base-editing two independent models by introducing variants previously identified in patients: c.2860C>T_(p.Arg954*) in the first model and c.211C>T_(p.Gln71*) in the second. Due to time and cost consuming in culturing hiPSCs, we optimized the CRISPR strategy in HEK-293T-cells. As *SH3TC2* is mainly expressed in Schwann cells (SC), we differentiated the two CMT clones and a control one into SC and study the differences in *SH3TC2* expression.

Results - Different CRISPR-strategies were tested in HEK-293T. Then, the two most effective techniques for the p.Gln71* and the p.Arg954* models, were applied to hiPSCs. In hiPSCs, 90.5% and 93% genome editing occurred for c.211C>T_p.Gln71*, and c.2860C>T_p.Arg954*, respectively, ensuring correct editing in at least one allele. The differentiation of the control clone into SCs allowed to ascertain the expression of *SH3TC2*. Previously, it was thought that the protein was exclusively expressed in myelinating SCs. The CMT clones presented a noticeable reduction in *SH3TC2* expression along with a delay in maturation, as assessed by markers of Schwann cells differentiation.

Conclusion - This study successfully established the first two hiPSC-derived-Schwann-cell models harboring pathogenic CMT variants in *SH3TC2*. These models constitute valuable tools for understanding the pathophysiology of this CMT-subtype and exploring new treatment strategies.

Mots-clefs : Charcot-Marie-Tooth, CRISPR-Cas9, Base editing, Schwann cells, hiPSCs

Microphysiological systems to investigate the role of drug membrane transporters in kidney proximal tubules

Liste des auteurs : [Isy Petit](#), Jean-Sebastien Bernard, Perrine Giunchi, Quentin Faucher, Pierre Marquet, Florent Di Meo and Nicolas Védrenne

Laboratoire de recherche de rattachement : Inserm U1248 Pharmacology & Transplantation

Courriel de l'auteur principal : isy.petit@unilim.fr

Résumé :

Identifying the sources of variability in patient drug responses requires the understanding of the underlying processes driving local pharmacokinetics. Drug membrane transporters are central players since they govern *in situ* xenobiotic concentration. Particular attention must be paid to kidney proximal tubular (PT) cells owing to their role in xenobiotic elimination. Microphysiological systems are relevant tool to model dynamic environment in cell models to investigate xenobiotic transepithelial transport across PT.

We developed a PT-biochip relying on the “organ-on-chip” biotechnology. The RPTEC/TERT1 cell line was used with double-flow devices. Antiparallel flows were considered to mimic blood and urine dynamic flows. transporter expressions were assessed at the transcriptomic level by RT-qPCR. Cellular polarization and protein expression were evaluated by immunofluorescence and confocal microscopy. Xenobiotic transcellular transport was monitored by measuring xenobiotic efflux ratio by means of LC-MS/MS.

We here showed that flow exposure significantly modulated mRNA expressions of drug membrane transporters (e.g., MRP2/4, BCRP, and MATE1) as compared with static conditions. Likewise, cell polarization was improved under dynamic conditions as pictured by the preferential basal and apical expressions of Na⁺/K⁺-ATPase, OAT3 and P-gp. The unidirectional transcellular transport of a cationic substrate of OCT2/MATE1 (metformin) was ensured as shown by the calculated efflux ratio at 2.83 +/- 0.8. Joint exposure with an OCT2 inhibitor was also performed leading to the inhibition of the metformin transcellular transport. These experiments confirmed the pharmacological relevance of the PT-biochip setup for cationic transport. Similar experiments were performed with anionic transport through OATs/MRPs transporter pairs for which transcellular transport was not confirmed. This might be explained by the lack of OATs expression. Therefore, further improvements are thus now required to model both anionic and cationic transports.

Mots-clefs : Microphysiological system; Membrane transporters, Proximal tubule on chip; Pharmacokinetics; RPTEC

Films de xylane fluorescents comme couche de conversion spectrale pour des unités photovoltaïques : synthèse et tests d'efficacité

Liste des auteurs : [Marine Petitjean](#), Julien Celerier, Vincent Chaleix

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS, Centre de Valorisation des Agroressources (CVA)

Courriel de l'auteur principal : marine.petitjean@etu.unilim.fr

Résumé :

A l'heure actuelle, les unités photovoltaïques (UPV) ne sont pas capables de convertir plus de 25% de l'énergie lumineuse en électricité. Ces résultats peuvent s'expliquer, en partie, par le fait que ces structures n'absorbent quasiment pas les rayonnements ultraviolets ainsi que les infrarouges de haute longueur d'onde. Ainsi, différentes études ont été menées dans le but d'ajouter aux UPV une couche convertissant les photons non absorbables en photons de longueurs d'ondes utilisables. Dans ce contexte, nos travaux ont pour objectif la fabrication d'un film biosourcé de xylane estérifié contenant un fluorophore, de type s-tétrazine, absorbant dans l'UV (334-343 nm) et émettant dans le visible (580 nm).

Les xylanes estérifiés sont tout d'abord obtenus par réaction du xylane, solubilisé dans le système diméthylacétamide /chlorure de lithium, avec des chlorures d'acyles de différentes tailles (C5, C8, C12) en présence de 4-diméthylaminopyridine. Des films ont ensuite été fabriqués par casting dans le chloroforme en ajoutant entre 0 et 15% massique de fluorophore : le N-(2-(6-chloro-tétrazin-3-yloxy)ethyl)-naphthalimide éthoxylé (NITZ-OEt).

Ainsi, les xylanes estérifiés ont été obtenus avec des rendements massiques compris entre 46 et 62%. L'absence de bande O-H sur les spectres FTIR ainsi que les degrés de substitutions proches de 2,0 retrouvés en RMN attestent d'une estérification totale des fonctions hydroxyles. D'autre part, lorsque l'on augmente la quantité incorporée de NITZ-OET dans les films, ce sont ceux faits de xylane-C5 qui conservent le mieux leur homogénéité de couleur et de texture. De plus, ces derniers atteignent leur maximum de fluorescence avec 5% de NITZ-OET contrairement aux films en C8 et C12, qui l'atteignent avec 10% de fluorophore.

Ainsi, ces films, biosourcés, semblent avoir un potentiel intéressant pour l'élargissement du spectre d'absorption lumineuse des cellules solaires. Dans une prochaine étude, ceux-ci seront testés sur des UPV de laboratoire afin d'évaluer et de comparer leur contribution au rendement de conversion énergétique.

Mots-clefs : xylane estérifié, s-tétrazine, film, fluorescence, cellule photovoltaïque

Inhibitory immune checkpoints of non-Hodgkin lymphoma B cells

Liste des auteurs : Catherine Ouk, Florinha Jennifer Gbaguidi, Chaimae Lakhdiri, Chantal Jayat-Vignoles and Jennifer Saliba

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR CNRS 7276 INSERM 1262 CRIBL

Courriel de l'auteur principal : catherine.ouk@unilim.fr / florinha.gbaguidi@etu.unilim.fr

Résumé :

DLBCLs (Diffuse Large B cell lymphomas) and EBV (Epstein Barr Virus) associated B lymphomas are heterogeneous and often aggressive NHL (Non Hodgkin lymphomas). We have shown that tumor cells develop strategies to escape immune surveillance, such as PD-L1 over-expression, an inhibitory immune checkpoint. Its interaction with PD1 on T cells lead to their anergy or death and inhibit the antitumor response. Immunotherapy can prevent PD-L1/PD1 interaction; however, it remains insufficient to restore immune response. Therefore, it is essential to define inhibitory immune checkpoint expressed by NHL cells, in addition to PD-L1.

Biological material was DLBCLs and EBV infected lymphoblastoid cell lines (LCLs).

We firstly studied checkpoints frequently over-expressed by tumor cells and/or targeted by immunotherapies. For LCLs, in addition to PD-L1, we emphasized the over-expression at the cell surface of CD86, as well as, in a less extend, of PD-L2, CD80 and B7-H3 (all the five from the B7 family co-stimulatory molecules). PD-L1 and CD86 interact respectively with PD1 and CTLA4 receptors, already used as immunotherapy targets. There was no expression of B7-H4, CD112, CD155, CEACAM1 or HVEM. Analysis are under way for DLBCLs.

Afterwards, we studied inhibitory checkpoints emerging as promising therapeutics: galectin-3 and 9. We observed an intracellular over-expression with no membrane expression. High intracellular concentration can lead to secretion and distant immune inhibition; interestingly, we emphasized the presence of the two galectins in the culture medium. We actually study intracellular localization and secretory pathway. This last is generally unconventional: molecules are free and/or associated with vesicles (such as exosomes), not from the Golgi apparatus.

The aim of this work is to characterize the main inhibitory immune checkpoints of NHL cells, in order to evaluate their immuno-inhibitory activity against T and NK cells and their potential use as new therapeutic targets.

Mots-clefs : non-Hodgkin lymphoma, immune surveillance, immunotherapy, inhibitory checkpoint, galectin

Development and vectorization of chalcones for innovative cancer treatment

Liste des auteurs : François-Xavier TOUBLET¹, Cécile LETULLE^{1,2}, Aurélie LAURENT¹, Aurélie LÉVÊQUE¹, Aline PINON¹, Yves CHAMPAVIER¹, Vincent SOL¹, Catherine FAGNÈRE¹, Bertrand LIAGRE¹, Ata Martin LAWSON², Christelle POUGET¹

Laboratoire de recherche de rattachement : ¹ Univ. Limoges, LABCiS, Limoges, France ; ² Normandie Univ, UNILEHAVRE, URCOM, Le Havre, France

Courriel de l'auteur principal : francois-xavier.toublet@unilim.fr

Résumé :

Flavonoids are natural compounds widely distributed in the plant kingdom and present in our diet. They have numerous biological properties, including antioxidant, anti-infectious, anti-inflammatory and anticancer activities.^(a,b) They comprise several classes, including chalcones, which are the biosynthetic source of other flavonoids. Our research focuses on the design of new anti-cancer molecules with a chalcone base scaffold.^(c)

Initially, trials involving the introduction of various substituents on the two aromatic rings are being carried out to identify hit compounds that are more active on the proliferation of cancer cell lines (prostate and colorectal cells). The mechanisms of action of these hits are also studied: induction of apoptosis, cell cycle, cell survival signalling pathways.

The aim is then to vectorize these molecules, in order to improve their water-solubility and bioavailability, but above all to increase pharmacomodulation their selectivity for cancer cells and thus limit their side effects. This vectorization involves:

- **Active targeting** via the coupling of chalcones to polyamine moieties; polyamines are essential for cell division and therefore have an amplified metabolism in cancer cells. This principle has been put to good use, enabling cancer cells to recognize polyamines coupled to the active ingredient as natural polyamines.^(d)
- **Passive targeting** based on the principle of the EPR effect (Enhanced Permeability and Retention effect); it concerns the design of nano-drugs consisting of the assembly of cellulose nanocrystals with cyclodextrins in which the synthesized anti-cancer compounds are encapsulated.^(e)

Bibliographic references:

^(a) Andouard, D. *et al. Antivir. Ther.* 2021, 26 (6–8), 117.

^(b) Hba, S. *et al. Pharmaceutics* 2023, 15 (12), 2718.

^(c) Wang, K.-L.; Yu, Y.-C.; Hsia, S.-M. *Cancers* 2021, 13 (1), 115.

^(d) Rioux, B. *et al. Eur. J. Med. Chem.* 2021, 222, 113586.

^(e) Rioux, B. *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* 2019, 29 (15), 1895.

Mots-clefs : chalcone, chimie médicinale, pharmacomodulation, cancer, vectorisation.

Caractérisation par RNA-Seq de cellules souches cancéreuses isolées par SdFFF

Liste des auteurs : [Elisa Blin](#), Charlotte Jemfer, Gaëlle Bégaud, Serge Battu.

Laboratoire de recherche de rattachement : CAPTuR (UMR 1308).

Courriel de l'auteur principal : elisa.blin@etu.unilim.fr

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus mortels, avec environ 945.000 nouveaux cas et 492.000 décès par an dans le monde. Actuellement, la principale solution mise en place correspond à une résection chirurgicale associée à une chimiothérapie. Cependant, on déplore le plus souvent une récurrence dans les 3 ans suivant le traitement. Cette récurrence est associée à une population cellulaire, les cellules souches cancéreuses (CSC).

Ces cellules présentent des caractéristiques souches et tumorales. Elles possèdent notamment des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation, impliquées dans la prolifération et le maintien de la masse tumorale. De plus, elles présentent une résistance aux chimiothérapies, leur permettant de reformer la tumeur après traitement, alors impliquée dans les phénomènes de métastases et récurrence. Leur étude semble donc cruciale pour l'avenir des traitements anti-cancéreux.

Mon projet de recherche se concentre sur ces cellules et leur caractérisation, suite au tri par la technique de SdFFF (Sedimentation Field Flow Fractionation). Cette méthode permet le tri des cellules sans marquage, selon leurs caractéristiques physiques, et a déjà montré son utilité dans l'isolement de CSC de CCR.

Afin de compléter les informations biologiques déjà obtenues, je m'intéresse plus particulièrement au transcriptome de ces cellules afin de déterminer s'il peut exister des profils d'expression spécifiques et quelles voies de régulation et signalisation peuvent alors être impliquées dans ce caractère souche cancéreux. Ces analyses seront également réalisées suite au traitement chimiothérapeutique, avant ou après tri, afin de visualiser l'effet de ce dernier sur les profils d'expression observés. Un des premiers objectifs est donc de déterminer les IC50 des chimiothérapies utilisées en pratique telles que : 5-FU, Irinotécan, Oxaliplatine.

Ces travaux pourront permettre d'identifier l'impact de ces traitements sur les CSC et leurs voies de régulation et de déterminer quels processus il peut être pertinent de cibler afin de se diriger, à l'avenir, vers une médecine personnalisée.

Mots-clés : SdFFF, cancer colorectal, cellules souches cancéreuses, traitement, médecine personnalisée.

Écologie et résistance aux antibiotiques d'*Acinetobacter* selon le concept One Health

Liste des auteurs : Marie-Sarah Cayette, Da Re Sandra, Christophe Dagot, Thibault Stalder, Couvé-Deacon Elodie

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR 1092 RESINFIT

Courriel de l'auteur principal : marie.cayette@etu.unilim.fr

Résumé :

Introduction et objectifs - Le genre bactérien *Acinetobacter* comprend une grande variété d'espèces retrouvées en général dans l'environnement et chez les animaux. Ils sont aussi retrouvés en clinique humaine où *Acinetobacter baumannii* (*Ab*) est l'espèce la plus fréquente. Il est considéré comme un pathogène opportuniste multirésistant, y compris aux antibiotiques de dernier recours, responsable d'infections sévères chez les personnes fragilisées. Cette espèce est capable d'acquérir de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) par transfert horizontal. Ces GRA sont notamment retrouvés au sein des effluents hospitaliers posant des questions fondamentales quant à leur transfert potentiel aux bactéries de l'environnement. L'objectif de ce travail vise à étudier la dissémination de l'antibiorésistance d'*Acinetobacter* sur un continuum allant du patient aux rivières.

Matériel et méthodes - Nous avons isolé des souches d'*Acinetobacter* provenant de patients du CHU de Limoges, de leur environnement clinique (e.g., matelas, rails de lit, siphons...) et de l'environnement (i.e., eaux usées du CHU, entrée et sortie de station d'épuration (STEP), et la Vienne en amont et aval du rejet de la STEP) sur un milieu sélectif CHROMagar *Acinetobacter*. L'identité des isolats a été confirmée par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Nous allons ensuite évaluer la clonalité des souches par Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC) PCR (avec les amorces VL1 et AP4 adaptées pour *Acinetobacter*), caractériser leur résistance et leur capacité à acquérir des gènes naturellement par transformation.

Résultats, discussion et conclusion - Actuellement, 40 souches d'*Acinetobacter* ont été isolées dont 9 chez des patients en ambulatoire, 7 chez des patients hospitalisés pour lesquels 10 souches sont retrouvées dans l'environnement clinique et 14 dans les effluents, sur un total de 12 espèces représentées. Nos résultats préliminaires confirment que le genre *Acinetobacter* est très répandu. La détermination de la clonalité des souches, leur profil de résistance aux antibiotiques ainsi que l'analyse de leur génome permettront de mieux comprendre si les GRA d'*Acinetobacter* isolés de patients peuvent se retrouver dans des souches environnementales créant ainsi de nouveau réservoir de résistance.

Mots-clefs : *Acinetobacter* spp. – Antibiorésistance – Environnement – Eaux usées – Dissémination

Mise au point d'un modèle cellulaire surexprimant RCC1 via CRISPR-Cas9 et analyses sur la prolifération et l'apoptose

Liste des auteurs : Marie Lambert, Milène Parquet, Docteur Sophie Péron-Chemin et Docteur Jasmine Chauzeix

Laboratoire de recherche de rattachement : Contrôle de la Réponse Immune B et Lymphoproliférations (CRIBL), UMR CNRS 7276 – UMR Inserm 1262

Courriel de l'auteur principal : marie.lambert2@etu.unilim.fr

Résumé :

En France, la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est l'un des cancers les plus fréquents, touchant les lymphocytes B, des cellules essentielles du système immunitaire. Son diagnostic est posé lorsque le nombre de lymphocytes B monoclonaux dépasse 5 G/L dans le sang, avec un score de Matutes ≥ 4 . Chaque année, environ 5000 nouveaux cas de LLC sont enregistrés en France, avec un âge médian au diagnostic de 72 ans, selon les données de l'Institut National du Cancer. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour cette maladie, qui présente une évolution variable.

La résistance à l'apoptose, est l'une des caractéristiques de la LLC. Elle est attribuée à divers mécanismes, notamment des anomalies chromosomiques telles que des délétions et des translocations. Parmi celles-ci, on peut retrouver les délétions du bras court du chromosome 17, du bras long du chromosome 11 ou du chromosome 13. Une translocation impliquant un nouveau partenaire génique, le gène RCC1, a été récemment identifiée chez une patiente atteinte de LLC lors d'une analyse cytogénétique réalisée au CHU de Limoges : 47, XX,t(1;14)(p33;q32),+12. Cette translocation, non documentée dans la littérature scientifique et absente de l'atlas de génétique et cytogénétique en oncologie et en hématologie, suscite un vif intérêt.

Dans ce contexte, notre projet vise à établir une lignée cellulaire surexprimant le gène RCC1 en utilisant la technique de modification génétique CRISPR-Cas9, reproduisant ainsi la translocation chromosomique observée chez la patiente. Par la suite, nous nous proposons d'évaluer les effets de cette translocation sur la prolifération cellulaire et l'apoptose, notamment à l'aide de la cytométrie en flux, dans le but de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de ce caryotype particulier de LLC et d'identifier de potentiels oncogènes.

Mots-clefs : LLC, RCC1, CRISPR-Cas9, hématologie, oncogène

14h30 - 15h30 | Session 6 : « Ω -Health sous tous les angles (3) »

Synthetic Data Creation for Pharmacogenetics Research: A Comparative Analysis of the Avatar Algorithm

Liste des auteurs : JB Woillard, Clement Benoist, M Labriffe, P Marquet

Laboratoire de recherche de rattachement : P&T Inserm U1248, Université de Limoges

Courriel de l'auteur principal : jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Résumé :

Introduction - The generation of synthetic data has gained traction for anonymization and data augmentation purposes. However, there is a trade-off between data fidelity and privacy preservation. A recent study introduced a novel algorithm, Avatar, (1) for synthetic data creation, approved by the French data protection authority (CNIL). This work aimed to implement the Avatar algorithm and evaluate its fidelity and privacy in a previously studied pharmacogenetics dataset (2).

Material & Methods - The Avatar algorithm was implemented in R and applied to predict graft loss in renal transplant patients treated with cyclosporine based on the ABCB1 TTT haplotype. Two analyses were conducted, setting the algorithm hyperparameter "number of k-nearest neighbors" to 5 or 15. Distribution and correlation comparisons were made between the original and synthetic datasets. Cox proportional hazard models were constructed to assess the risk of graft loss, and hazard ratios (HRs) were compared. Finally, privacy metrics were calculated between the original and the two synthetic datasets.

Results - Distribution means, standard deviations and correlations between features were comparable between the original and the two synthetic datasets, albeit with a tendency towards lower variance in the synthetic data. The univariate Cox models were identical regardless of the k-nearest neighbors (knn) number but resulted in higher HRs. The three final models included haplotype and acute rejection as predictors, but those based on synthetic data erroneously selected recipient age and donor sex. The haplotype effect was overestimated for knn=15 (original_HR=3.61[1.69-6.10], p<0.0001; knn=5_HR=4.91[2.27-10.62], p<0.0001; knn=15_HR=17.1[4.48-65.21], p<0.0001). Privacy metrics indicated a minimal risk of reidentification.

Discussion/Conclusion - The models derived from synthetic data correctly identified the significant variables but also selected false positives (due to an original dataset too small), highlighting the need for validation in real external datasets. Data anonymization will be the first step of the DIGPHAT consortium, funded by ANR in the PEPR Santé Numérique program.

References

1. Guillaudeau M, Rousseau O, Petot J, Bennis Z, Dein CA, Goronflot T, et al. Patient-centric synthetic data generation, no reason to risk re-identification in biomedical data analysis. NPJ Digit Med. 10 mars 2023;6(1):37.
2. Woillard JB, Rerolle JP, Picard N, Rousseau A, Guillaudeau A, Munteanu E, et al. Donor P-gp polymorphisms strongly influence renal function and graft loss in a cohort of renal transplant recipients on cyclosporine therapy in a long-term follow-up. Clin Pharmacol Ther. juill 2010;88(1):95-100.

Mots-clefs : synthetic data, machine learning, pharmacogenetics, data augmentation, data privacy

Synthèses et caractérisations des nanoparticules portant un photosensibilisateur d'origine naturelle pour des applications anticancéreuses

Liste des auteurs : [Luce Janice Ndzimbou](#), Frédérique Brégier, Gautier M.A. Ndong Ntoutoume, Rayan Chkair, Guillaume Chemin et Vincent Sol

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS UR 22722

Courriel de l'auteur principal : luce_janice.ndzimbou@unilim.fr

Résumé :

Les porphyrines sont des macrocycles tétrapyrroliques que l'on retrouve dans un très grand nombre de macromolécules biologiques tels que la chlorophylle, le noyau hème de l'hémoglobine, les cytochromes P450. Ces macrocycles peuvent être métallés par un très grand nombre de métaux et sont capables de participer à des réactions catalytiques et/ou d'oxydation. Une des propriétés des porphyrines et de leurs dérivés est d'être capable en présence d'oxygène moléculaire et d'une illumination à une longueur d'onde appropriée, de produire de l'oxygène singulet qui est une espèce extrêmement oxydante pour les biomolécules environnantes. Cette technique, appelée PhotoThérapie Dynamique (PDT) est une approche innovante de traitement des cancers solides. Cependant, les photosensibilisateurs présentent souvent un manque de sélectivité vis-à-vis des tumeurs et/ou des cellules cancéreuses et une faible absorption dans le proche infra-rouge.

Afin d'améliorer le ciblage des tumeurs solides, la particularité des tumeurs à accumuler les nanoparticules (effet EPR) est exploitée. Nous avons donc développé au sein du laboratoire, des nanoplateformes constituées de nanocristaux de cellulose sur lesquelles ont été greffées de manière ionique des cyclodextrines porteuses de groupements cationiques.¹ Ces nanoobjets ont la capacité grâce à l'effet EPR, de pénétrer dans les tumeurs. En parallèle, un nouveau photosensibilisateur stable, avec une bande d'absorption dans le proche infrarouge a été synthétisé à partir de la chlorophylle a extraite de spiruline. Le photosensibilisateur a été fonctionnalisé avec un groupement adamantane afin de permettre son encapsulation par interaction hydrophobe dans les cavités des cyclodextrines.

Après encapsulation du photosensibilisateur dans les cyclodextrines portées par les nanocristaux de cellulose, des évaluations biologiques ont été réalisées en utilisant le test MTT afin d'étudier l'activité antiproliférative *in vitro* des complexes obtenus sur des cellules cancéreuses colorectales HCT 116 et HT-29 par PDT. Les résultats obtenus ont montré une toxicité négligeable à l'obscurité mais une phototoxicité dose-dépendante significative après irradiation avec des IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire. Ces premiers résultats suggèrent que ces nanoobjets sont prometteurs pour des applications anticancéreuses.

1. Ndong Ntoutoume, G. M. A. et al. Development of curcumin–cyclodextrin/cellulose nanocrystals complexes: New anticancer drug delivery systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **26**, 941–945 (2016).

Mots-clefs : purpurinimide, photosensibilisateur, nanocristaux de cellulose, cyclodextrine, thérapie photodynamique

La Recombinaison IGH $S\mu$ -3'RR dans des cas de leucémie lymphoïde chronique : activation in cellulo et impact sur les cellules B tumorales ?

Liste des auteurs : Milène Parquet¹, Kenza Guiyedi¹, Israa Al Jamal¹, Justine Pollet¹, Claire Carrion¹, Mélanie Boulin¹⁻², Nathalie Gachard¹⁻², Jean Feuillard¹⁻², Sophie Peron¹

Laboratoire de recherche de rattachement :

¹Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unité Mixte de Recherche (UMR) 7276/INSERM U1262, Université de Limoges, Limoges, France. ²Laboratoire d'Hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France.

Courriel de l'auteur principal : milene.parquet@unilim.fr

Résumé :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un lymphome caractérisé par des lymphocytes B (LB) tumoraux exprimant faiblement le récepteur des cellules B (BCR). Le statut mutationnel de la région variable (IGHV) au sein du locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGH) est un indicateur pronostic important. Les LLC IGHV muté portent l'empreinte génétique de l'activation-induced cytidine deaminase (AID). Cette dernière, est également requise pour le réarrangement de l'IGH lors de la commutation de classe ainsi que de la recombinaison entre le Switch Mu et la région régulatrice 3' ($S\mu$ -3'RRrec). Pour autant, la majorité des LB de LLC est non commutée. L'analyse des recombinaisons IGH a distingué deux groupes : les cas $S\mu$ -3'RRrec^{High} et $S\mu$ -3'RRrec^{Low}. La comparaison des caractéristiques structurales des jonctions indique, conformément au statut mutationnel de l'IGHV, deux origines cellulaires différentes. Actuellement, nous essayons de comprendre les conditions d'occurrence de la $S\mu$ -3'RRrec, son impact sur les LB tumoraux et les différences cellulaires entre les groupes de patients.

Les résultats tendent à montrer que les cellules mononuclées du sang de patients $S\mu$ -3'RRrec^{High} et $S\mu$ -3'RRrec^{Low} de LLC activent différentes voies de signalisation après la stimulation du BCR. Ces résultats sont corrélés à l'étude transcriptomique par RNAseq montrant un regroupement différentiel entre les LLC $S\mu$ -3'RRrec^{High} et $S\mu$ -3'RRrec^{Low} avec des signatures génétiques distinctes. Nous avons aussi observé, sur des coupes de ganglions lymphatiques, un marquage Ki-67 plus intense pour les LLC $S\mu$ -3'RRrec^{High}, reflétant potentiellement une période de quiescence plus courte de ces cellules. La construction d'arbres phylogénétiques à partir des séquences sous-clonales IGHV des LB tumoraux a mis en évidence des différences entre les LLC $S\mu$ -3'RRrec^{High} et $S\mu$ -3'RRrec^{Low} reflétant vraisemblablement des dynamiques d'activation cellulaire distinctes.

Finalement, nos données tendent à caractériser spécifiquement chaque groupe de patients. Comprendre comment la $S\mu$ -3'RRrec se produit et comment elle affecte les LB tumoraux restent à clarifier.

Mots-clefs : Lymphome, LLC, IGH, AID, $S\mu$ -3'RRrec

Le traitement à la metformine réduit l'agressivité du CCR de manière indépendante du glucose

Liste des auteurs : [Boutaud Marie](#), Verdier Mireille, Christou Niki

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR 1308 CAPTuR, OmegaHealth

Courriel de l'auteur principal : marie.boutaud@unilim.fr

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est le 3ème cancer le plus fréquent et le 2ème le plus mortel en France. La transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) se caractérise principalement par la perte de marqueurs épithéliaux tels que la E-cadhérine, en partie attribuée à la modification de la matrice extracellulaire par des métalloprotéinases telles que la MMP2 et la MMP9. La TEM est un processus essentiel qui favorise la dissémination des cellules cancéreuses, en particulier dans les cancers épithéliaux comme le CCR augmentant ainsi leurs agressivités. La metformine, est un traitement à visée antidiabétique notamment grâce à son action activatrice de l'AMPK. Il a été étudié pour ses effets inhibiteurs sur la TEM dans divers types de cancer, bien que son impact sur le cancer colorectal reste partiellement inexploré.

Cette recherche vise à étudier l'effet de la metformine sur les gènes et protéines liés à la TEM comme la E-cadhérine et les MMPs, la migration et l'invasion dans les lignées cellulaires du cancer colorectal (HCT-116 et SW-620). En outre, nous avons cherché à savoir si cet effet était AMPK dépendant. Pour évaluer l'effet du glucose sur l'inhibition de la TEM induite par la metformine, les expériences ont été menées dans deux conditions de glucose, reflétant une normo-glycémie (7,8 mM) et une hyperglycémie (17,5 mM).

Les résultats indiquent que la metformine pourrait prévenir les stades précoces du cancer colorectal. La metformine semble diminuer le clivage de la E-cadhérine au cours de la TEM, notamment en diminuant les MMP2 et MMP9 par le biais de l'activation de l'AMPK.

Cette étude met en lumière le potentiel de la metformine dans le traitement du CCR, en particulier dans l'action de cette dernière sur la TEM. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer les mécanismes d'action de la metformine dans le contexte spécifique du CCR.

Mots-clefs : Cancer colorectal, metformine, transition épithélio-mésenchymateuse, glycémie, stade précoce

16h00 - 16h30 | Session 7 : « Start-up - AgroDynaLux »

Genèse de la création de l'entreprise AgroDynaLux

Liste des auteurs : [Catherine Riou](#) et Mohammad Issaoui

Start-up : AgroDynaLux

Courriel de l'auteur principal : Mohammad Issaoui, agrodynalux@gmail.com

Résumé :

Agrodynalux est une entreprise créée en 2021 par le Dr Issaoui. Le challenge de l'entreprise dont le siège est à Limoges et qui est adossée au laboratoire Labcis, est de développer et commercialiser une stratégie nouvelle de traitement photodynamique appliquées aux grandes cultures de façon à sélectivement éliminer les « mauvaises herbes ». Le traitement photodynamique se base sur l'emploi d'une molécule particulière d'origine naturelle appelée PS, de la lumière du soleil en présence d'oxygène. Le PS est activé par la lumière et produit des EROs qui éliminent de façon préférentielle les adventices.

L'idée d'appliquer une stratégie de type PDT sur des végétaux est née il y a de cela une dizaine d'années suite à mon intégration au laboratoire Pereine (devenu LABCiS). Je ferai donc un bref historique de la démarche et de l'étudiant Mohammad Issaoui que j'ai encadré au cours de sa thèse (2015-2018). Notre collaboration s'est poursuivie après la thèse de Dr Issaoui et d'une phase d'incubation pour aboutir à la création de l'entreprise Agrodynalux et le développement de nouveaux projets dans le domaine de l'agriculture éco-responsable.

Mots-clefs : doctorat, idée d'application, motivations, témérité, temps long

16h30 - 17h30 | Session 8 : « Ω -Health sous tous les angles (4) »

Toxic immunoglobulins : From genes to clinic

Liste des auteurs : Christophe Sirac, Karolina Swiderska, Gemma Martinez Rivas, Roussine Codo, Sébastien Bender, Alessio Lampis, Virginie Pascal, Paco Derouault, Justine Pollet, Murielle Roussel, Arnaud Jaccard, Frank Bridoux

Laboratoire de recherche de rattachement : BioPIC - CRIBL

Courriel de l'auteur principal : christophe.sirac@unilim.fr

Résumé :

Monoclonal immunoglobulins can cause a wide spectrum of diseases due to their aggregation, deposition or biological activities. Due to the inherent variability of immunoglobulins and their high toxicity, even a very low amount can cause devastating organ dysfunctions. All these features complicates the modelization of the diseases and the detection, diagnosis and follow-up of the patients. To better work on the different aspects of these diseases, we put together a team of clinicians and scientists working on biochemistry, bioinformatics, genetic, immunology, physiology and pathology.

We developed tools to improve the diagnosis of monoclonal Ig diseases and to accumulate information about the sequences and structures of these abnormal Ig. Thanks to the obtained sequences, we produced and characterized the physicochemical properties of the toxic Ig, we started to evaluate the mechanisms of toxicity on cell lines or primary cells representing the most frequently involved organs. We also developed transgenic mice models that reproduce different stages of the diseases and help deciphering their pathophysiology. These experimental models are now used to test several innovative therapeutic approaches in collaboration with academics or companies.

Working on Ig diseases needs an integrative approach that involves not only immunology but also many other aspects of the biology from structure to physiology

Mots-clefs : Immunoglobulin, mouse model, amyloidosis, monoclonal gammopathy

Stratégie innovante visant à traiter des patients Charcot-Marie-Tooth : screening *in vitro* de molécules de translecture en utilisant les technologies iPSC et CRISPR-Cas9

Liste des auteurs : Loret C, Benslimane N, Miressi F, Pyromali I, Scherrer C, Nizou A, Richard L, Rovini A, Turcq B, Prouzet-Mauléon V, Lejeune F, Faye PA, Magy L, Sturtz F, Favreau F et [Lia AS](#)

Laboratoire de recherche de rattachement : UR20218 - NeurlT

Courriel de l'auteur principal : anne-sophie.lia@unilim.fr

Résumé :

Contexte - Notre objectif principal est de développer des thérapies innovantes pour traiter les patients atteints de neuropathies périphériques héréditaires dues à des mutations de type Codon-Stop-Prématuré (PTC). La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la plus fréquente de ces maladies et peut être provoquée par des mutations PTC dans différents gènes, conduisant, entre autres, à la production de protéines tronquées. Notre hypothèse de recherche était que les mutations PTC pourraient être cachées par certaines molécules thérapeutiques (à identifier), permettant ainsi aux ribosomes de traduire complètement les ARNm mutés. Les patients CMT étant touchés uniquement au niveau de leurs cellules neuronales, nous avons comme premier objectif de créer des modèles pertinents de motoneurones et/ou de cellules-de-Schwann pour réaliser notre étude.

Méthodes/Résultats - Nous avons généré avec succès des motoneurones et des cellules-de-Schwann dérivés-d'hiPSc : 1) via les cellules d'un patient présentant une mutation homozygote PTC (p.Ser194*) dans *GDAP1*, et 2) via la stratégie CRISPR-Cas9 en collaboration avec notre partenaire-ANR, Dr Turcq (Bordeaux) en générant, à partir d'hiPSC contrôle, deux modèles supplémentaires: présentant, à l'état homozygote, la mutation PTC p.Arg954*, la plus fréquente du gène *SH3TC2* pour un modèle et la mutation PTC homozygote p.Gln71* du gène *SH3TC2* pour le second. Nous avons identifié, en collaboration avec notre partenaire-ANR, Dr Lejeune (Lille), des molécules qui pourraient être efficaces sur les cellules neuronales hébergeant des mutations PTC. Nous avons montré et publié qu'une molécule repositionnée, nommée Amlexanox, permet la production d'une protéine GDAP1 fonctionnelle dans notre modèle de motoneurones-dérivés-d'hiPSC. De plus, nos résultats récents ont montré qu'une seconde molécule permet la production de la protéine SH3TC2 dans nos modèles de cellules-de-Schwann-dérivées-d'hiPSC.

Conclusion - Nos travaux ont permis d'identifier des premières molécules thérapeutiques efficaces sur nos modèles cellulaires neuronaux. Ces molécules pourraient potentiellement devenir une approche thérapeutique chez les patients portant des mutations PTC.

Mots-clefs : Molécules thérapeutiques, CRISPR, modèles cellulaires issus de cellules souches hiPSC, motoneurones, cellules de Schwann

Dep'Lim : un logiciel innovant made in Limoges intégré au laboratoire d'analyse de la marche du CHU de Limoges pour faciliter l'individualisation des interventions pour la restauration de la capacité de la marche après un AVC.

Liste des auteurs : Maxence Compagnat, Stéphane Mandigout, Clément Doumenc, Jean Yves Salle et Jean Christophe Daviet

Laboratoire de recherche de rattachement : UR 20217 HAVAE

Courriel de l'auteur principal : maxence.compagnat@unilim.fr

Résumé :

Contexte - Le laboratoire d'analyse de la marche du service de MPR du CHU de Limoges effectue des évaluations instrumentées de la marche des individus avec séquelles d'AVC responsables de troubles de la marche. Ces évaluations font appel à une multitude de capteurs exploités par des logiciels différents ce qui rend l'exploitation des données très complexes habituellement déléguée à un ingénieur. Dep'Lim automatise ces étapes et construit un rapport prêt à être interprété par le clinicien.

Objectif - décrire la solution Dep'Lim et son apport dans la prise en charge des patients AVC.

Méthode - 28 capteurs exploités par 6 logiciels différents générant plusieurs dizaines de paramètres sont nécessaires à chaque évaluation. Dep'Lim utilise le fichier d'export de chaque capteur et effectue le traitement des données selon les recommandations en vigueur. En outre Dep'Lim est modulable et peut intégrer les données de l'examen clinique ou d'autres paramètres jugés importants dans la prise en charge des patients. A partir de ces éléments il construit un rapport automatisé pour interprétation par le médecin. Ces rapports sont intégrés dans le Dossier Médical Personnel du patient. Tous les paramètres d'intérêts sont stockés sur une base de données utilisée pour le suivi et une éventuelle exploitation de données à des fins scientifiques.

Résultats - Dep'Lim a permis la génération de 330 rapports automatisés pour 128 patients AVC au cours de l'année 2023. Ces rapports ont intégré des paramètres comme les index de coactivations musculaires ou le cout énergétique ce qui a permis d'aider le clinicien dans les choix thérapeutiques pour restaurer la capacité de marche.

Conclusion - Dep'Lim est une rare solution technologique développée en interne intégrée dans la prise en charge en soins courants des individus AVC. L'apport de ces évaluations est majeur car elles permettent de mieux individualisées les programmes de rééducation.

Mots-clefs : médecine de précision, AVC, marche, e-Santé