



Colloque IBSAM

Jeudi 12 juin 2025

8h15-17h30

Pôle numérique du Bouguen

Rue du Bouguen, Brest

	Colloque IBSAM Jeudi 12 juin 2025
---	--

Matin

8h15-8h45	Accueil – mise en place des posters
8h45-9h00	Mots par le Pr. Raphaël Tripier, VP recherche, et les représentants de l'IBSAM
9h15-10h15 Modérateur Véronique Patinec	Sara Lacerda (Centre de Biophysique moléculaire – CNRS – Orléans) “Targeted multimodal probes for imaging & theranostic application”
10h15-10h30 Modérateur David Spenato	Session M2 Flash 1 : Présentations Flash 2 min Fanny Lemarié, GGB, Analyse tridimensionnelle du génome et études des domaines topologiquement associants dans les néoplasmes myélodysplasiques avec délétion 5q Charlotte Kerautret, GGB, Étude du mécanisme de régulation de l'épissage alternatif, du gène MCL1, un gène régulateur majeur de l'apoptose Jean Inizan, LBAI, Recherche de biomarqueurs théranostiques au sein du microenvironnement des hépatocarcinomes avancés traités par Atézolizumab et Bévacizumab Boris Lerais, LBAI, Caractérisation de la réponse immunitaire tissulaire dans les effets indésirables immuno-médiés des inhibiteurs de points de contrôle Mathis GENGEMBRE, LUBEM, Effets des toxines d'Altenaria sur les cellules hépatiques et intestinales humaines : approches in vitro
10h30-11h15	Session poster et café Session poster M2 Flash 1 (présence demandée uniquement pour questions éventuelles)
11h15-11h45	Projet financé par l'IBSAM : Cécile Voisset “PROTEOMAR: Exploring marine chemodiversity to identify compounds active against the propagation of the pathogenic conformation of PrPSc protein in prion diseases”
11h45-12h30 Modérateur Matthieu Dubreuil	Communications orales session 1 Vanessa Dominique Lobognon, LBAI, Les alpha defensines 1-3, des peptides anti-microbiens particuliers dans la réponse immunitaire au cours des parodontites sévères Hermine KITIO TSAMO, LaTIM, Recalage intra-opératoire pour l'injection de micro-robots magnétiques dans le traitement de l'arthrose du genou Anaïs Marandeu, ORPHY, Like physical activity, phlorotannin-enriched extracts protect against oxidative stress.

12h45-13h30 Pause déjeuner- libre/Amuse-bouche sur place

Après-midi

14h15-15h30

Modérateur

Présentation de Gwendal Cochet,
Ingénieur de Recherche, FABLAB Manager, UBO Open Factory

Projet financé par l'IBSAM : Paul-Alain Jaffres et Gérard Le Gac

“Amphiphilic compounds as modulator of the ferroportin 1 iron exporter (MODULOFR)”

15h30-15h45

Modérateur

Catherine

Lemarié

Session M2 Flash 2 : Présentations Flash 2 min

Marie Evesque, GGB, *comparaison des effets benéfiques de deux souches de lactobacillus dans un modèle murin de pneumonie à pseudomonas aeruginosa*

Akkaoui Fatima-zahrae, LBAI, *Functional role of N-glycosylation and XBP1s-regulated mannosidases in the acquisition of regulatory functions by B lymphocytes*

Céline CAO, LBAI, *Analyse des dynamiques temporelles de la différenciation des lymphocytes B régulateurs et effecteurs par approche transcriptomique en cellule unique*

Hélène Floc'h, LBAI, *Relation entre les alpha-défensines (HNP 1-3) et les lymphocytes B dans la parodontite : analyse non supervisée du microenvironnement immunitaire*

Maël Blandin, ORPHY, *Etude des réponses vasculaires au sepsis : Impact du sexe biologique sur la fonction contractile.*

15h45-16h30

Session poster et café

Session poster M2 Flash 2 (présence demandée uniquement pour questions éventuelles)

16h30-17h15

Modérateur

Gwenolé

Quellec

Communications orales session 2

Ambre Marie, LaTIM, *Generation of a Synthetic Database of French Speech Disorders for the Automatic Detection of Speech Disorders in Awake Craniotomy*

Emie Delmas, LBAI, *Rôle de PD-1 dans les lymphocytes B*

Babina Sanjel, LIEN, *Study of the pathophysiological mechanisms of itch induced by ciguatoxins (CIGUA-ITCH)*

Ilona Paul, CEMCA, *Peptides bicycliques radiomarqués et synthétisés à l'aide de chélateurs de métaux*

17h15-17h30

Annonce prix communication, prix flash et prix poster,

Résultat AAP IBSAM 2025

Clôture

dialogues
LIBRAIRIE



Sara Lacerda
Centre de Biophysique Moléculaire
CNRS, Orléans, France

sara.lacerda@cnrs.fr

Sara Lacerda received her PhD from the University of Lisboa (2009) during which she developed and studied theranostic agents.

After, she did a short postdoc at the University of Lübeck (Germany) on Fragment-Based Drug Discovery. In 2010-2012, she focused on bimodal Optical/MRI lanthanide-based nanoparticle contrast agents, at Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, Orléans, France). From 2013 to 2015, she worked as a Research Associate at King's College London (UK). There, she developed on PET/MRI contrast agents targeted for cardiovascular diseases.

In 2016 she re-joined CBM as CNRS Researcher. Her current project focuses on multimodal peptide-based contrast agents.

She is also Co-Scientific Manager of the In vivo Imaging Centre, CNRS Orléans.

Targeted multimodal probes for imaging & theranostic applications

Molecular imaging of specific biomarkers provides improved understanding of the disease, early diagnosis and insights of disease progression. Follow-up of treatment, drug delivery and potential patient stratification are also of main importance.

The imaging techniques available in clinics today differ in terms of their resolution and sensibility, and the combination of different techniques (multimodal imaging) leads to better understanding of diseased tissues and/or molecular processes. Nevertheless, this represents a challenge in terms of equipment development, and of the design of novel contrast agents adapted to the different requirements of each technique.

A new class of imaging probes – “smart contrast agents”, which are designed to specifically detect an event at molecular level and/or which contrast depends on the parameter/event of interest, have emerged in the recent years. Different approaches can be based on the careful conception of probes, from small molecules to nanostructures. Moreover, the combination of imaging and therapy within the same unit (typically by using particles) offers the possibility of drug guided delivery.

My work focusses mainly in the development of lanthanide-based multimodal molecular probes for MRI, together with other techniques, such as Optical or nuclear Imaging. Examples of different imaging probes already developed will be shown.

LES ALPHA DEFENSINES 1-3, DES PEPTIDES ANTI-MICROBIENS PARTICULIERS DANS LA REPONSE IMMUNITAIRE AU COURS DES PARODONTITES SEVERES

Vanessa Dominique Lobognon^a, Patrice Hemon^a, Yuma Delarue^a, Soizic Garaud^a, Divi Cornec, Jean-Eric Alard^a, Christophe Jamin^a

a-Univ. Brest, Lymphocytes B, AutoImmunité et Immunothérapies (LBAI), UMR12227/INSERM/UBO
vanessa.lobognon@univ-brest.fr

La parodontite sévère est la sixième maladie la plus courante qui touche environ 19% de la population adulte mondiale [1,2], caractérisée par une inflammation gingivale et une perte des tissus de soutien des dents (parodonte) [3]. Elle est déclenchée par les interactions complexes entre un biofilm bactérien dysbiotique et la réponse immunitaire de l'hôte, entraînant une perte caractéristique de l'attache parodontale et de l'os alvéolaire. Si elle n'est pas traitée, la parodontite entraînera potentiellement la perte des dents et ses multiples séquelles (altération de la mastication, la parole et l'esthétique). De plus, des recherches récentes ont démontré une relation entre la parodontite et les comorbidités inflammatoires comme le diabète, le cancer, la polyarthrite rhumatoïde [4]. La réponse immunitaire lors des parodontites fait intervenir des peptides anti-microbiens dont les propriétés regroupent à la fois des effets antibactériens directs et la capacité de moduler les réponses immunitaire ou d'agir directement sur les cellules immunitaires. Des récepteurs des peptides anti-microbiens sont exprimés par certains lymphocytes B, suggérant une interaction entre ces deux acteurs de la réponse immunitaire à ce jour méconnue. L'objectif de cette étude est d'identifier la communauté d'infiltrat immunitaire et la relation entre les lymphocytes B et les peptides anti-microbiens sur coupes de tissus gingivaux atteints de parodontite. L'approche retenue est l'utilisation de l'imagerie par cytométrie de masse qui permet d'identifier les peptides anti-microbiens et les sous populations leucocytaires grâce à des marquages à l'aide d'anticorps couplés à des métaux. Cette approche sera réalisée parallèlement sur des tissus gingivaux sains.

Références.

-
- 1- Jain, N., Dutt, U., Radenkov, I., & Jain, S. WHO's global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation. Oral diseases, **2023**.
 - 2-World Health Organization. Global oral health status report: Towards universal health coverage for oral health by 2030. World Health Organization, **2022**.
 - 3- PN. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, DH. Fine, TF. Flemmig, R. Garcia, WV. Giannobile, F. Graziani, H. Greenwell, D. Herrera, RT. Kao, M. Kebschull, DF. Kinane, KL. Kirkwood, T. Kocher, KS. Kornman, PS. Kumar, BG. Loos, E. Machtei, H. Meng, A. Mombelli, I. Needleman, S. Offenbacher, GJ. Seymour, R. Teles, MS. Tonetti. *J Periodontol*, **2018**, 89 (S1): S173-S182.
 - 4- Hajishengallis G. Periodontol 2000, **2022**, 89(1): 9-18.

Recalage intra-opératoire pour l'injection de micro-robots magnétiques dans le traitement de l'arthrose du genou

Hermine KITIO TSAMO^a, Guillaume DARDENNE^b, GUEZOU-PHILIPPE Aziliz^c

a- Univ. Brest, LaTIM, UBO, hermine.kitiotsamo@univ-brest.fr –

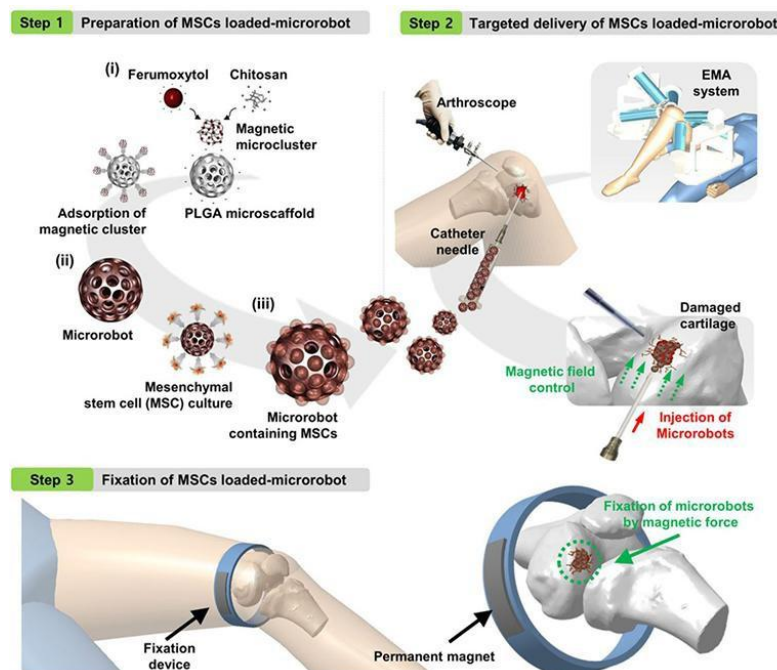
b- Univ. Brest, LaTIM, INSERM

c- Univ. Brest, LaTIM, IMT-Atlantique

L'arthrose du genou est une maladie dégénérative causée par l'usure du cartilage, souvent liée au vieillissement ou à une pression excessive sur l'articulation. Elle provoque des douleurs et des problèmes de mobilité, s'aggravant avec le temps. Comme il n'existe pas de remède, des options chirurgicales comme l'arthroplastie sont parfois nécessaires, mais elles présentent des risques et des coûts élevés, surtout chez les jeunes patients aux premiers stades de la maladie.

Récemment, la thérapie cellulaire utilisant des Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) a montré un grand potentiel pour régénérer le cartilage. Cependant, cette approche rencontre des difficultés, notamment le manque de ciblage et de survie des cellules durant la chirurgie. Pour résoudre ces problèmes, le projet Magnetically Targeted Delivery of MSCs loaded Microrobots for OsteoArthritis (MaGOA) a été lancé, pour développer des micro-robots magnétiques permettant de délivrer les CSM avec plus de précision.

Mon travail dans ce cadre se concentre sur l'amélioration de la visualisation en temps réel du mouvement des micro-robots pendant la chirurgie. Pour ce faire, j'ai appliqué une méthode de recalage qui aligne les données 3D intra-opératoires, obtenues à partir de courbes reconstruites par balayage de la surface du fémur avec un palpeur, avec un modèle 3D pré-opératoire du fémur. Cette méthode permet de localiser la région observée par la caméra d'arthroscopie et donc de guider plus efficacement les micro-robots. Les premiers résultats obtenus sont prometteurs.



Références.

1- G. Filardo, F. Perdisa, A. Roffi, M. Marcacci, E. Kon, "Stem cells in articular cartilage regeneration". J. Orthop.

Surg. Res. 11, 42 (2016).

2- RAPOSO, Carolina et BARRETO, Joao P. 3D registration of curves and surfaces using local differential information. In : *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. 2018. p. 9300-9308.

Like physical activity, phlorotannin-enriched extracts protect against oxidative stress.

Anaïs Marandeau,^a Aline Amérand^a, Valérie Stiger-Pouvreau^b, Solène Connan^b, Hélène Talarmin^a

a- Univ. Brest, ORPHY EA4324, F-29200, Brest, France, anaïs.marandeau@univ-brest.fr

b- Univ. Brest, IRD, CNRS, Ifremer, UMR6539 LEMAR, IUEM, F-29280, Plouzane, France

Physical activity (PA) is a major determinant of good human health. In addition to its role in maintaining physical fitness, physical activity is known to prevent the development and recurrence of chronic diseases (cardiovascular disease, type II diabetes, osteoporosis,...)^{1,2}. Although the beneficial effects of PA are recognised, a sedentary lifestyle is an increasingly widespread phenomenon which has a number of significant deleterious effects on muscular health and mitochondrial function³. These changes may trigger various pathologies in particular metabolic diseases such as insulin resistance, and contribute to chronic low-grade inflammation⁴. Particularly, a sedentary lifestyle disrupts mitochondrial biogenesis and dynamics, leading to a reduction in aerobic capacity and an increase of oxidative stress. In this context, phlorotannins, polyphenols produced by brown macroalgae, have attracted interest for their antioxidant and anti-inflammatory properties⁵. In this study, we explore the use of phlorotannin-rich algal extracts as an alternative to regular PA to induce similar beneficial effects on skeletal muscle and mitochondrial function. To this end, extractions of three brown seaweeds living on rockyshores in Brittany were carried out and the effect of phlorotannin-enriched extracts was studied *in vitro* on myoblasts (L6 cell-lines). A decrease in intracellular radical production and an increase in cell viability were observed in a model of oxidative stress induced by hydrogen peroxide (H₂O₂) after a 24-hour preventive treatment with these extracts. These findings highlight the protective effects of these extracts against oxidative stress, supporting their potential role in preserving skeletal muscle health.

Références

1. Tucker, W. J. *et al.* Exercise for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* **80**, 1091–1106 (2022).
2. Gordon, B. A., Benson, A. C., Bird, S. R. & Fraser, S. F. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* **83**, 157–175 (2009).
3. Le Roux, E. *et al.* Physiology of physical inactivity, sedentary behaviours and non-exercise activity: insights from the space bedrest model. *J Physiol* **600**, 1037–1051 (2022).
4. Bergouignan, A., Rudwill, F., Simon, C. & Blanc, S. Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies. *Journal of Applied Physiology* **111**, 1201–1210 (2011).
5. Zheng, H., Zhao, Y. & Guo, L. A Bioactive Substance Derived from Brown Seaweeds: Phlorotannins. *Marine Drugs* **20**, 742 (2022).

Generation of a Synthetic Database of French Speech Disorders for the Automatic Detection of Speech Disorders in Awake Craniotomy

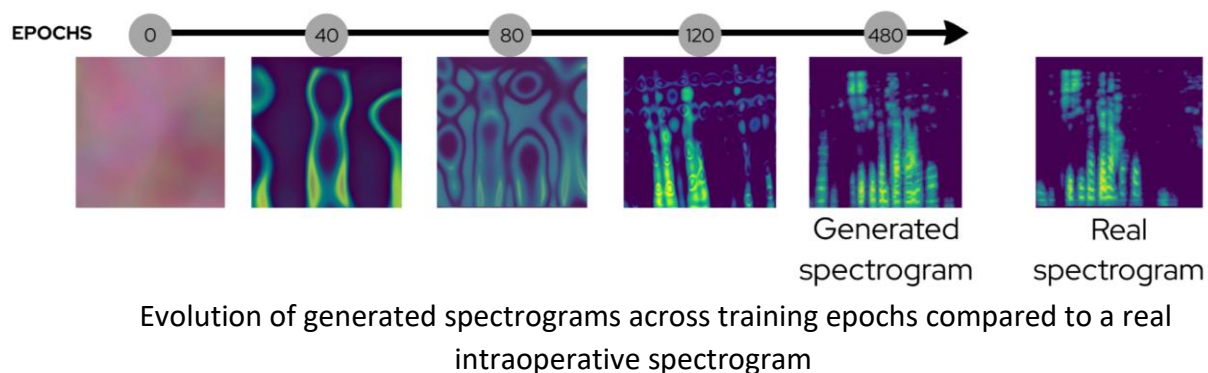
Ambre Marie,^a Ilias Maoudj^b, Guillaume Dardenne^c

a- Univ. Brest, LaTIM, UMR 1101 ambre.marie@univ-brest.fr

b- Univ. Brest, LaTIM, UMR 1101

c- CHU Brest, LaTIM, UMR 1101

This work focuses on developing methods for generating synthetic French speech disorder data in the context of awake craniotomy (AC). Although beneficial for tumor resection, AC faces limitations such as incomplete intraoperative linguistic tests and subjective disorder assessment [1]. Moreover, the rarity of these procedures limits data collection needed to train automatic detection models [2]. To address the lack of suitable French datasets, two approaches were investigated. The first involved generating synthetic speech containing disfluencies using token-based editing, text-to-speech, and style transfer methods. These generated samples were used to train a classification model for speech disorders. While promising, the synthetic data alone failed to achieve sufficient generalization on real data, suggesting a lack of variability and realism. The second approach explored Generative Adversarial Network (GAN) architectures [3]. A C-RNN GAN and a semi-supervised C-GAN were implemented, but failed to produce realistic disfluent speech. Finally, a StyleGAN2 model was used to generate spectrograms from real intraoperative audio, which were then converted back to speech using the Griffin-Lim algorithm. Despite some residual noise, this method produced promising synthetic samples resembling intraoperative speech. Further improvements are ongoing to enhance this pipeline for clinical use.



Références.

- 1- C. Ruis, *Monitoring cognition during awake brain surgery in adults: A systematic review*. *J Clin Exp Neuropsychol*, **2018**, 40(10), 1081-1104, 10.1145/3422622.
- 2- I. Maoudj, A. Kuwano, C. Panheleux, Y. Kubota, T. Kawamata, Y. Muragaki, K. Masamune, R. Seizeur, G. Dardenne, M. Tamura. *Classification of speech arrests and speech impairments during awake craniotomy: a multi-databases analysis*. *Int J CARS.*, **2024**, 10.1007/s11548-024-03301-0.
- 3- I. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, Y. Bengio. *Generative Adversarial Networks*. *Advances in Neural Information Processing Systems*, **2014**, 10.1145/3422622.

Rôle de PD-1 dans les lymphocytes B

Emie Delmas^a, Christelle Le Dantec^a, Cristian Iperi^a, Yuna Delarue^a, Marion Le Rochais^{a,b}, Pierre Pochard^a, Divi Cornec^{a,b}, Sophie Hillion^{a,b}, Soizic Garaud^a.

a- LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France

b- CHU de Brest, Brest, France

La protéine PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*), exprimée à la surface des cellules immunitaires activées¹, joue un rôle essentiel dans la régulation de la tolérance immunitaire². Si son rôle dans les lymphocytes T est largement étudié, sa fonction chez les lymphocytes B (LB) reste mal comprise. Bien que des effets intrinsèques³ et extrinsèques^{4,5} de PD-1 aient été suggérés dans les LB, son rôle sur les LB reste largement méconnu. Ainsi, ce projet **vise à caractériser** le rôle des LB exprimant PD-1 dans des conditions physiologiques et pathologiques.

L'expression de PD-1 a été analysée par cytométrie en flux sur des LB du sang périphérique et des amygdales. Les résultats montrent que 2 % des LB circulants et 14 % **de ceux des** amygdales expriment PD-1. Cette protéine est présente à tous les stades de maturation, avec une augmentation chez les sous-populations mémoires. L'immunohistochimie confirme leur présence dans les organes lymphoïdes secondaires, mais également dans certains tissus pathologiques. Des tests *in vitro* ont démontré que l'expression de PD-1 est induite par une stimulation du BCR en présence de CpG-ODN (agoniste du Toll-Like Receptor 9), et amplifiée par l'interféron α . L'expression de PD-1 semble associée à une augmentation des marqueurs d'activation (CD25, CD86, HLA-DR) et à la production d'interleukine-10. Enfin, des analyses transcriptomiques (*bulk* et *single-cell RNA-seq*) révèlent l'hétérogénéité des LB PD-1+ **et leur lien avec des gènes de différenciation et de signalisation cytokinique**. Ces résultats ouvrent la voie à l'exploration du rôle des LB PD-1+ dans des contextes pathologiques tels que l'auto-immunité, les infections et le cancer.

Références.

1. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996;8(5):765-772. doi:10.1093/intimm/8.5.765
2. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141-151. doi:10.1016/s1074-7613(00)80089-8
3. Ogishi M, Kitaoka K, Good-Jacobson KL, et al. Impaired development of memory B cells and antibody responses in humans and mice deficient in PD-1 signaling. *Immunity*. Published online November 22, 2024:S1074-7613(24)00495-3. doi:10.1016/j.immuni.2024.10.014
4. Xiao X, Lao XM, Chen MM, et al. PD-1hi Identifies a Novel Regulatory B-cell Population in Human Hepatoma That Promotes Disease Progression. *Cancer Discov*. 2016;6(5):546-559. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1408
5. Floudas A, Neto N, Marzaioli V, et al. Pathogenic, glycolytic PD-1⁺ B cells accumulate in the hypoxic RA joint. *JCI Insight*. 2020;5(21). doi:10.1172/jci.insight.139032

Study of the pathophysiological mechanisms of itch induced by ciguatoxins (CIGUA-ITCH)

Babina SANJEL^a, Laurent MISERY^a, Raphaele LE GARREC^a

a- University of Brest, Laboratoire Interactions Epithéliums-Neurones (LIEN)

babina.sanjel@univ-brest.fr

Introduction: Ciguatoxins (CTXs) are phycotoxins that originate from marine microalgae. Consuming fish contaminated with CTXs causes ciguatera fish poisoning (CFP). CFP is the most prevalent seafood poisoning worldwide. One of the most common and distressing symptoms is intense itch (pruritus, unpleasant skin sensation that elicits a reflex to scratch) which persists for weeks, months or years after a single CTX exposure. The pathophysiological mechanisms of CTX-induced itch have never been studied and there exist no specific treatments. Uncovering the underlying mechanisms could serve as a basis to develop targeted therapies specifically aimed to manage CFP-induced pruritus. The primary molecular targets of CTXs are voltage-gated sodium channels (Na_v), which are potently activated by CTXs. Downstream targets leading to itch are not known. We hypothesized that sensory ion channels/receptors involved in itch are potential targets by being sensitized by CTXs. Sensitization of sensory receptors/ion channels is one of the mechanisms resulting in chronic itch or pain. It is defined as an increase of the response amplitude to a stimulus or a reduction of activation threshold. Our previous data indicate that CTX primarily induces itch in mice and sensitizes behavioral responses to chloroquine, a typical agent inducing non-histaminergic itch.

Methods and objectives :

1. Using a behavioral (scratching) assay in mice after intradermal injection of CTX in the right nape, we aimed to study whether CTX induces itch and mechanical allodynia, an abnormal sensitized pruriceptive state in which itch is elicited by a normally non-pruritic mechanical stimulus.
2. Using calcium imaging in sensory (dorsal root ganglion, DRG) neurons, we studied whether CTX sensitizes their response to chloroquine then the involvement of some Na_v isoforms in this sensitization.

Results: From behavioral studies in mice, we found out that intradermal injection of CTX induced significant spontaneous itch and mechanical allodynia. Calcium Imaging results showed that a pretreatment by CTX was able to potentiate (sensitize) calcium responses of DRG neurons to chloroquine. Some specific Na_v isoform antagonists had some inhibitory effects on this sensitization although not enough to be statistically different from control.

Conclusion: Our results increase knowledge on itch induced by CTX showing that it induces spontaneous itch and mechanical allodynia when administered intradermally in the nape of mice. Moreover, we show that CTX sensitizes both behavioral and sensory neuron responses to chloroquine, suggesting that CTX sensitizes its receptor, MRGPRA3, and that CFP pruritus could involve the sensitization of non-histaminergic itch pathways as an underlying mechanism.

Peptides bicycliques radiomarqués et synthétisés à l'aide de chélateurs de métaux

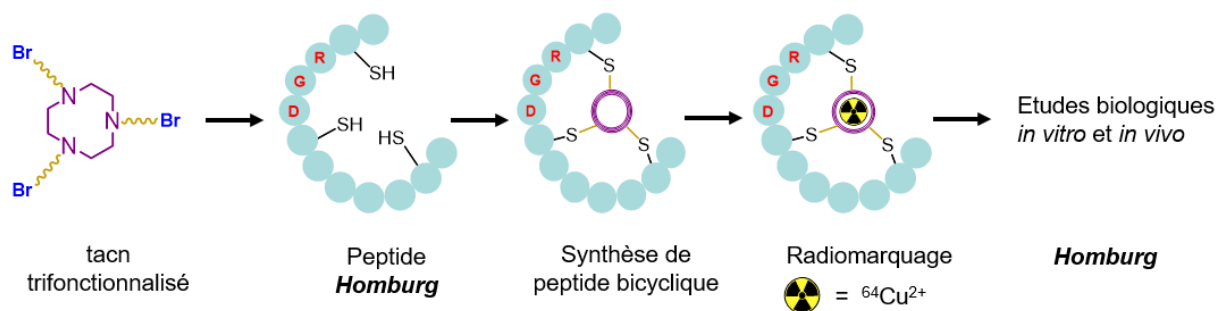
Ilona Paul,^a Elisa Oliveri,^b Mark Bartholomä,^b Véronique Patinec^a et Raphaël Tripier^a

a-Univ. Brest, UMR CNRS 6521 CEMCA, 6 avenue Victor Le Gorgeu, 29238 Brest, France

ilona.paul@univ-brest.fr

b- Department of Nuclear Medicine, Saarland University—Medical Center, Kirrbergerstrasse, 66421 Homburg, Germany

La médecine nucléaire, notamment la Tomographie par Emission de Positons (TEP), repose sur l'utilisation de radiopharmaceutiques pour le diagnostic et le traitement des cancers. Ces derniers associent un vecteur biologique à un radionucléide qui peut être métallique (par exemple ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{177}Lu). Ce radiométal doit être chélaté pour garantir la stabilité *in vivo* du radiopharmaceutique. Un exemple clinique intéressant est la paire théranostique [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE/[^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, ciblant les récepteurs SSTR2 de la somatostatine surexprimés dans les tumeurs neuroendocriniennes.^[1] Le même vecteur peptidique (TATE ou TOC) et un même chélateur, le DOTA, assurent ainsi une biodistribution identique en diagnostic et en thérapie. Les polyamines cycliques telles que le DOTA sont connues pour être de très bons chélateurs. Les peptides sont des biovecteurs reconnus et les peptides cycliques se démarquent par leur grande stabilité métabolique et leur affinité pour les cibles tumorales.^[2] Au-delà des peptides cycliques, les peptides bicycliques émergent comme d'attrayants vecteurs grâce à leur structure rigide à deux boucles, qui leur confère des grandes affinité et sélectivité pour des cibles tumorales complexes, comme l'intégrine $\alpha_v\beta_3$.^[3] Dans ce contexte, notre projet vise à développer des radiopharmaceutiques potentiels innovants à base de radiométaux. Le chélateur triazacyclononane (tacn) trifonctionnalisé sera utilisé comme échafaudage pour la synthèse de peptides bicycliques radiomarqués au ^{64}Cu . Des études de complexation, de stabilité en milieu biologique et d'affinité de ces bioconjugués pour les récepteurs ciblés sur la lignée cellulaire de glioblastome U87MG seront ensuite effectuées.



Références.

- 1- U. Hennrich, K. Kopka. *Pharmaceuticals (Basel)*, **2019**, 12 (3), 114.
- 2- D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2002**, 16 (5), 415–431.
- 3- C. Heinis, T. Rutherford, S. Freund, G. Winter. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5 (7), 502–507.

Analyse tridimensionnelle du génome et études des domaines topologiquement associants dans les néoplasmes myélodysplasiques avec délétion 5q

Fanny Lemarié^a, Séverine Commet^a, Valentine Hoyau^a, Nathalie Douet-Guilbert^b et Stéphanie Moisan^c

a- Université de Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France.

b- Laboratoire de Génétique Chromosomique CHU Brest, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France.

c- Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, CHU Brest, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France.

Les chromosomes, supports de l'information génétique, sont constitués de chromatine compactée et sont organisés selon une structure tridimensionnelle (3D). L'expression des gènes est régulée par des régions spécifiques de l'ADN, dites éléments *cis*-régulateurs (CREs), parfois situées à distance de leurs gènes cibles. Pour qu'ils puissent interagir, l'ADN se replie en boucles, rapprochant physiquement ces zones au sein de compartiments appelés domaines topologiquement associants (TADs).

Les néoplasmes myélodysplasiques (NMD) sont des maladies de la moelle osseuse, touchant principalement les personnes âgées. Ils entraînent une production inefficace des cellules sanguines et peuvent évoluer vers une leucémie aiguë. Dans certaines formes, comme les NMD avec délétion d'une partie du chromosome 5 (del(5q)), des altérations 3D de la chromatine pourraient favoriser le développement de la maladie.

Nous émettons l'hypothèse que la del(5q) modifie l'architecture des TADs et perturbe l'expression de certains gènes restants, en altérant leurs interactions avec les CREs. Cette désorganisation pourrait notamment affecter des gènes impliqués dans l'épissage de l'ARN. Ce mécanisme élimine les séquences non nécessaires de l'ARN, ne conservant que les informations essentielles à la fabrication des protéines, et est souvent altéré dans les NMD.

Pour vérifier cette hypothèse, nous localiserons précisément les points de cassure liés à la del(5q) grâce à la cartographie optique du génome. L'impact sur l'organisation 3D de la chromatine et les interactions CREs-gènes cibles sera ensuite exploré par la technique de *circular chromosome conformation capture* (4C). L'étude se focalisera sur deux gènes clés de l'épissage, *SLU7* et *RBM22*, afin de comprendre comment leur régulation est altérée dans les NMD-del(5q).

Étude du mécanisme de régulation de l'épissage alternatif, du gène *MCL1*, un gène régulateur majeur de l'apoptose

Charlotte Kerautret,^a Marc Kérucoré^b, Alicia Quillévéré^b, Nadège Loaëc^b, Aline Peynet^b, Anton Granzhan^c et Marc Blondel^b

a- Univ Brest ; Inserm UMR1078 ; Etablissement Français du Sang (EFS) Bretagne ; CHRU Brest, Hôpital Morvan, Laboratoire de Génétique Moléculaire, 22 avenue Camille Desmoulins, Brest, France ; charlotte.kerautret@etudiant.univ-brest.fr

b- Univ Brest ; Inserm UMR1078 ; Etablissement Français du Sang (EFS) Bretagne ; CHRU Brest, Hôpital Morvan, Laboratoire de Génétique Moléculaire, 22 avenue Camille Desmoulins, Brest, France

c- Chemistry and Modelling for the Biology of Cancer (CMBC), CNRS UMR9187, Inserm U1196, Institut Curie, Université Paris Saclay, Orsay, France

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus clé qui participe à l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre entre prolifération et élimination cellulaire. L'épissage alternatif (EA), permet à un même gène de produire plusieurs isoformes d'ARN messager, et donc plusieurs protéines. Il contribue à la complexité des organismes multicellulaires et joue un rôle central dans leur développement, la différenciation cellulaire, l'homéostasie et la régulation de l'apoptose. Lorsqu'il est perturbé, il peut être impliqué dans des pathologies graves, notamment les cancers ou les maladies neurodégénératives ([Obeng 2020](#)).

Le gène *BCL-x* produit deux isoformes : Bcl-xL (anti-apoptotique) et Bcl-xS (pro-apoptotique), *via* un EA régulé par la protéine RBM25. Celle-ci favorise la production de Bcl-xS en se liant au G-quadruplex d'ARN (rG4) GQ-2, une structure secondaire d'ARN. La stabilisation du rG4 GQ-2 ainsi que la surexpression de RBM25 induisent l'apoptose, tandis toute altération de cette interaction favorise la survie tumorale (Le Sénéchal et al. 2023) de par l'effet anti-apoptotique de Bcl-xL.

De façon similaire, le gène *MCL-1* (*Myeloid Cell Leukemia-1*) est un régulateur clé de l'apoptose. Par EA, il produit deux isoformes aux fonctions opposées : MCL-1_L, qui inhibe l'apoptose, et MCL-1_S, qui l'active ([H. Wang et al. 2021](#)). L'équilibre entre ces deux formes est donc essentiel pour la régulation de la survie cellulaire. Dans de nombreux cancers, cet équilibre est rompu, avec une surexpression de l'isoforme anti-apoptotique MCL-1_L, ce qui favorise la survie des cellules tumorales et leur résistance aux traitements. Des données préliminaires suggèrent que *MCL-1* pourrait être régulé par des mécanismes similaires à ceux régulant l'EA de *BCL-x* et impliquant également des rG4, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter les cancers en ciblant ces mécanismes.

Références.

- 1- R. Le Sénéchal, M. Kerucoré, A. Quillévéré, N. Loaëc, V-T. Dinh, O. Reznichenko, P. Guixens-Gallardo, L. Corcos, M-P. Teulade-Fichou, A. Granzhan, M. Blondel. *Nucleic Acids Research*, **2023**
- 2- H. [Wang, G. Ming, W. Hudie, et C. Yongheng. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021](#)
- 3- E. Obeng. *Brazilian Journal of Biology* 81, **2020**
- 4- A. Tyson-Capper, H. Gautrey. *RNA Biology*, **2018**

Recherche de biomarqueurs théranostiques au sein du microenvironnement des hépatocarcinomes avancés traités par Atézolizumab et Bévacicumab

Jean Inizan, Yuna Delarue, Patrice Hémon, Soizic Garaud, Pierre-Guillaume Poureau, Arnaud Uguen

Univ. Brest, LBAI- UMR 1227, UBO, jean.inizan@etudiant.univ-brest.fr

Abstract :

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer globally and the third leading cause of cancer-related deaths. Despite advancements in systemic treatments, predicting response remains challenging, particularly for patients treated with the combination of Atezolizumab (anti-PD-L1) and Bevacizumab (anti-VEGF), which has shown promising outcomes in the IMbrave150 and HEPATOFIT studies. This project hypothesizes that analyzing the tumor microenvironment (TME) of 30 HCC patients in the HEPATOFIT cohort may allow to identify theranostic biomarkers.

The objective is to characterize the TME of HCC using multiplex immunofluorescence and histopathology with the Orion technology. This approach will involve 17 validated and experimental markers. Digital multichannel images will be analyzed using QuPath software. This process should help identify, quantify, and localize immune and endothelial cell markers to improve our understanding of the relationship between immune cell composition, tumor progression, and response to therapy.

Expected outcomes include identifying histopathological and immunophenotypic signatures linked to therapeutic response. Such findings may provide critical insights into resistance mechanisms and inform future biomarker-based strategies. This pilot study could lay the foundation for a prospective multicenter trial aimed at optimizing personalized treatment strategies for advanced HCC.

Références principales

1. Gabrielson A, Wu Y, Wang H, Jiang J, Kallakury B, Gatalica Z, et al. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunol Res.* mai **2016**;4(5):419-30.
2. Huang Y, Liao H, Zhang Y, Yuan R, Wang F, Gao Y, et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating FoxP3+ T Cells in Gastrointestinal Cancers: A Meta Analysis. *PLoS ONE.* 14 mai **2014**;9(5):e94376.
3. Milardi G, Lleo A. Tumor-Infiltrating B Lymphocytes: Promising Immunotherapeutic Targets for Primary Liver Cancer Treatment. *Cancers.* 6 avr **2023**;15(7):2182.
4. Shen KY, Zhu Y, Xie SZ, Qin LX. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of hepatocellular carcinoma: current status and perspectives. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 29 avr **2024**;17(1):25.
5. Polidoro MA, Mikulak J, Cazzetta V, Lleo A, Mavilio D, Torzilli G, et al. Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. *World J Gastroenterol.* 7 sept **2020**;26(33):4900-18.

Caractérisation de la réponse immunitaire tissulaire dans les effets indésirables immuno-médiés des inhibiteurs de points de contrôle.

Auteurs : Boris Lerais^{1,2}, Alice Tison^{1,2}, Marion Le Rochais¹, Laurent Meric de Bellefon³, Patrick Durez³, Arnaud Uguen^{1,2}, Divi Cornec^{1,2}, Soizic Garaud¹.

Affiliations :

¹LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France ;

²CHU de Brest, Brest, France ;

³Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Rheumatology, Brussels, Belgium.

Le traitement des cancers a été révolutionné par l'avènement des immunothérapies, qui restaurent l'immunité anti-tumorale en inhibant les points de contrôle immunitaires. Ces traitements sont cependant associés à des effets indésirables immunologiques, semblables à des maladies auto-immunes, pouvant toucher tous les organes. Le but de ce projet est de mieux caractériser ces toxicités en étudiant les cellules immunitaires infiltrant le tissu affecté via une approche d'imagerie tissulaire par immunofluorescence high-plex, en comparaison aux maladies auto-immunes traditionnelles.

Des échantillons d'arthrites immuno-médiées (n = 5) ont été analysés en comparaison avec des échantillons de polyarthrites rhumatoïdes (n = 7). Les résultats préliminaires mettent en évidence que, alors que la densité de cellules immunitaires infiltrant le tissu est similaire entre les deux groupes, les arthrites immuno-médiées sont caractérisées par une diminution des lymphocytes T cytotoxiques et une augmentation des macrophages. Ce profil est d'autant plus marqué que l'infiltrat est important et organisé, ce qui augmente avec le temps d'évolution de l'arthrite. Des analyses complémentaires sont en cours pour mieux caractériser l'organisation spatiale de ces infiltrats, et de nouveaux prélèvements d'effets indésirables affectant d'autres organes, dont la peau et le colon, sont en cours d'acquisition.

Ces résultats suggèrent que les effets indésirables des immunothérapies et les maladies auto-immunes présentent des spécificités distinctes, et que la meilleure compréhension de ces toxicités pourra permettre d'identifier des marqueurs prédictifs et des cibles thérapeutiques pour mieux prendre en charge ces effets indésirables.

Effets des toxines d'*Alternaria* sur les cellules hépatiques et intestinales humaines : approches *in vitro*

Mathis GENGEMBRE, Charlotte Réant, France COULET, Monika COTON et Nolwenn HYMERY

a- Univ. Brest, INRAE, Laboratoire Universitaire de Biodiversité et Ecologie Microbienne, F-29280 Plouzané, France

Adresse e-mail – mathis.gengembre@etudiant.univ-brest.fr

Résumé en français –

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires potentiellement toxiques (1) produits par diverses moisissures, notamment celles du genre *Alternaria* (2).

Depuis 2022, l'Union Européenne recommande aux États membres de renforcer la surveillance des mycotoxines dans la chaîne alimentaire. L'EFSA a souligné en 2016, la nécessité d'optimiser les méthodes analytiques pour leur détection et leur quantification pour une meilleure maîtrise du danger sur la santé humaine (3).

Dans ce contexte, le projet MYNION vise à évaluer aussi le risque associé à la migration des mycotoxines dans les aliments et à déterminer leur toxicité, l'objectif final étant de déterminer des pratiques à risque et donner aux consommateurs des recommandations simples pour réduire le gaspillage alimentaire tout en assurant leur sécurité.

Dans le cadre de ce stage, les travaux focalisent sur l'évaluation de la toxicité des mycotoxines d'*Alternaria*. Pour ce faire, différentes concentrations ou ratios de mycotoxines seront testées sur des lignées cellulaires humaines intestinales ou de foie, notamment, celles qui ont été retrouvées lors l'étude de migration des mycotoxines dans la tomate.

Les premiers résultats indiquent une cytotoxicité plus prononcée sur les cellules hépatiques, avec un effet dépendant du temps d'exposition. Par ailleurs, l'analyse des mélanges de mycotoxines, reflétant mieux les conditions réelles d'exposition, met en évidence un faible potentiel génotoxique dans les conditions expérimentales.

Ces données préliminaires constituent une base essentielle afin de réaliser une analyse d'exposition quantitative du risque en prenant en compte l'intégralité des données générées lors du projet.

Références :

-
- 1- Stinson, Edgar E., Stanley F. Osman, Edward G. Heisler, James Siciliano, et Donald D. Bills. « Mycotoxin Production in Whole Tomatoes, Apples, Oranges, and Lemons ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 29, n° 4 (juillet 1981): 790-92. <https://doi.org/10.1021/jf00106a025>.
 - 2- Fraeyman, Sophie, Siska Croubels, Mathias Devreese, et Gunther Antonissen. « Emerging Fusarium and Alternaria Mycotoxins: Occurrence, Toxicity and Toxicokinetics ». *Toxins* 9, n° 7 (18 juillet 2017): 228. <https://doi.org/10.3390/toxins9070228>.
 - 3- Zhang, Yimin, Cheng Liu, et H. J. Van Der Fels-Klerx. « Occurrence, Toxicity, Dietary Exposure, and Management of Alternaria Mycotoxins in Food and Feed: A Systematic Literature Review ». *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 24, n° 1 (janvier 2025): e70085. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.70085>.

COMPARAISON DES EFFETS BENEFIQUES DE DEUX SOUCHES DE *LACTOBACILLUS* DANS UN MODELE MURIN DE PNEUMONIE A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Marie Evesque^a, Annabelle Remoué^b, Corentin Paranthoen^a, Stéphanie Gouriou^a, Geneviève Héry-Arnaud^a, Rozenn Le Berre^a

a Université Bretagne Occidentale, Axe Microbiota, UMR 1078, INSERM

b Université Bretagne Occidentale, Laboratoire d'Anatomo-Cyto-Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest

La mucoviscidose est une pathologie respiratoire chronique d'origine génétique. Elle prédispose les patients atteints à contracter des infections respiratoires graves à *Pseudomonas aeruginosa*. Ce pathogène est aujourd'hui majoritairement antibiorésistant, ce qui conduit à des impasses thérapeutiques. C'est pourquoi il est primordial de mettre en place des alternatives de traitement, notamment grâce au développement de probiotiques tels que les *Lactobacillus*. Ainsi, notre équipe a réalisé une étude *in vivo* sur un modèle murin de pneumonie à *P. aeruginosa* qui a permis de mettre en évidence une amélioration de la survie des souris lorsqu'elles étaient traitées de façon préventive par les *Lactobacillus*.

Notre projet a pour objectif de comprendre les mécanismes d'action protecteurs des *Lactobacillus* sur le poumon dans les infections respiratoires à *P. aeruginosa*.

Nous étudions dans un premier temps grâce à des analyses d'immunohistochimie l'architecture pulmonaire à l'aide des anticorps (Ac) anti-Claudin18, -Occludin et -ZO1, spécifiques des jonctions serrées, et des Ac anti-STAT6, -CD68, -IRF5, -CD163, -CD45, -CD19, -NK1.1, -CD138 et -Intégrine α , spécifiques des cellules immunitaires. Puis, nous effectuons un dosage des acides aux propriétés anti-inflammatoires produits par les *Lactobacillus* cultivés en milieu Artificial Sputum Media (ASM) grâce à une méthode colorimétrique enzymatique.

D'après des études préliminaires menées grâce à une technique d'imagerie en cytométrie de masse, nous nous attendons à observer une préservation des jonctions serrées de l'épithélium respiratoire et une diminution du taux de macrophages alvéolaires dans le poumon. Les mises au point de nos Ac d'étude ont conduit à exclure les Ac anti-NK1.1 et -Intégrine α , spécifiques des cellules NK et -CD138, spécifique des plasmocytes car on observait un marquage anormalement superposable à celui de l'Ac anti-CD45, panleucocytaire. Les données d'immunohistochimie sont actuellement en cours d'analyse. La première culture de *Lactobacillus* dans l'ASM a permis de mettre en évidence une croissance de plus de 1 log vers 15h. Nous sommes actuellement en train de réaliser les dosages d'acides produits par les *Lactobacillus* cultivés dans l'ASM.

FINANCEUR

Nous remercions l'association Gaëtan Saleün pour les fonds qu'ils nous ont transmis.

Références

- 1- Priming with intranasal lactobacilli prevents *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia in mice, Fangous et al, 2021
- 2- A lactobacilli-based inhaled live biotherapeutic product attenuates pulmonary neutrophilic inflammation, Nicola et al, 2024
- 3- Antibacterial and Antibiofilm Effects of Lactobacilli Strains against Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* under Conditions Relevant to Cystic Fibrosis, Batoni et al, 2023

Functional role of N-glycosylation and XBP1s-regulated mannosidases in the acquisition of regulatory functions by B lymphocytes

Akkaoui Fatima-zahrae^a, Pauline KERLEROUX—TREBAOL^a, Divi Cornec^b, Pierre Pochard^b and Anne Bordron^a

a- LBAI, INSERM U1227, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France

b- CHRU Morvan de Brest, Brest, France

Regulatory B cells (Bregs) are a specialized B lymphocyte subset essential for maintaining immune tolerance. Their immunosuppressive function relies on the secretion of anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF- β) and the expression of molecules such as CD152 and CD279. They regulate T cell proliferation and inflammatory cytokine production. In autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus (SLE), Bregs are functionally impaired, showing reduced ability to control T cell proliferation and increased Th1/Th17 cytokine secretion. Glycosylation, involved in protein folding, stability, and function, has emerged as a promising research avenue. In B cells, glycosylation is dynamically regulated during their differentiation, with N-glycans evolving from high-mannose to complex structures, a process driven by mannosidases in the ER and Golgi. Man1A1 expression is increased in SLE and is transcriptionally regulated by XBP1s, also crucial for plasma cell differentiation. Preliminary results show a rise in high-mannose/hybrid glycans and a drop in complex glycans during Breg induction. Inhibiting Man1A1 with Kifunensine reduces Breg regulatory function, highlighting its importance. This project aims to monitor Man1A1 and XBP1s expression during B cell differentiation using an in vitro B–T cell coculture model, lectin-based glycan detection, RT-qPCR, and flow cytometry. Ultimately, it explores mannosidase inhibition as a therapeutic strategy to restore Breg function in autoimmunity.

Références.

1- Trzos S, Link-Lenczowski P, Pocheć E. The role of N-glycosylation in B-cell biology and IgG activity: The aspects of autoimmunity and anti-inflammatory therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1188838. doi:10.3389/fimmu.2023.1188838

2- Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunol Rev.* 2015;267(1):230–245. doi:10.1111/imr.12318

3- Dewal MB, DiChiara AS, Antonopoulos A, Taylor RJ, Harmon CJ, Haslam SM, et al. XBP1s links the unfolded protein response to the molecular architecture of mature N-glycans. *Chem Biol.* 2015;22(10):1301–1312. doi:10.1016/j.chembiol.2015.09.006

Analyse des dynamiques temporelles de la différenciation des lymphocytes B régulateurs et effecteurs par approche transcriptomique en cellule unique

Céline CAO^a, Marina BOUDIGOU^a, Christelle LE DANTEC^a, Quentin Simon^a, Divi Cornec^b, Sophie Brouard^c, Céline Delaloy^d, and Sophie HILLION^b

a- Univ. Brest, LBAI, UMR1227, Inserm

b- Univ. Brest, LBAI, UMR1227, Inserm, CHU Brest

c- Univ. Nantes, UMR_S 1064, CRTI, CNRS

d- Univ. Rennes, UMR1236, MOBIDIC, Inserm

Résumé en français ou anglais–

Les lymphocytes B (LB) régulateurs (Bregs) jouent un rôle clé dans la modulation des réponses immunitaires, mais les mécanismes impliqués dans leur différenciation restent encore mal compris. Afin d'étudier les processus moléculaires qui régissent leur différenciation et leur fonction, nous avons mis au point un modèle cellulaire *in vitro* qui nous permet de différencier des LB périphériques en LB régulateurs ou effecteurs au moyen d'une coculture en présence de deux sous populations de Lymphocytes T (LT) différentes :LT CD4+ mémoires (TRO) ou naïves (TRA)(ref 1). Nous avons étudié l'évolution transcriptionnelle des LB à 4 points temporels (jours 0, 2.5, 3.5 et 4.5) par analyse en cellule unique (Single cell RNAseq), une technologie qui permet d'analyser l'expression génique à l'échelle de la cellule unique, mettant en évidence les hétérogénéités transcriptionnelles dans une population cellulaire. L'analyse bioinformatique a été réalisée sous R avec le pipeline Seurat (Satija Lab) pour le prétraitement et la normalisation des données, suivi d'une intégration avec STACAS, une méthode de correction des effets « batch », qui utilise des informations préalables sur les types cellulaires afin de préserver la variabilité biologique. Les gènes présentant une expression très variable ont été identifiés, et une réduction de dimension a permis de définir 16 clusters, regroupés selon leurs profils d'expression génique. Ces clusters ont été annotés manuellement à partir de leurs marqueurs spécifiques. Un sous-ensemble de cellules B et T a été créé pour des analyses plus approfondies, identifiant respectivement 10 et 13 clusters. La dynamique de différenciation des cellules B a été explorée par une analyse de trajectoire avec le package R Slingshot, montrant une différenciation des types cellulaires, allant des cellules B naïves aux plasmablastes et cellules B effectrices pro-inflammatoires. Ce travail vise à mieux comprendre les mécanismes permettant aux cellules B de développer une fonction régulatrice ou effectrice.

Références.

1- Simon et al AR 2021 **33605069**

2- Hao, Y., Stuart, T., Kowalski, M.H. *et al.* Dictionary learning for integrative, multimodal and scalable single-cell analysis. *Nat Biotechnol* **42**, 293–304 (2024).

« Relation entre les alpha-défensines (HNP 1-3) et les lymphocytes B dans la parodontite : analyse non supervisée du microenvironnement immunitaire »

Hélène Floc'h^a, Vanessa Lobognon^a, Christelle Le Dantec^a, Yuna Delarue^a, Patrice Hémon^a, Divi Cornec^a, Christophe Jamin^a, Jean-Éric Alard^a

a- LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle, affectant les structures de soutien des dents (parodonte). Elle est provoquée par une dysbiose des bactéries buccales et par une réponse immunitaire disproportionnée de l'hôte (1). L'inflammation parodontale est caractérisée par un infiltrat inflammatoire chronique comprenant les neutrophiles, les lymphocytes T et B, et les peptides anti-microbiens dont les Human Neutrophil Peptides (HNP). Ces derniers sont alpha-défensines, molécules effectrices du système immunitaire inné, doté d'effets antibactériens directs sur les bactéries ou capables de moduler la réponse immunitaire de certains leucocytes. Les lymphocytes B peuvent soit favoriser l'inflammation et entraîner la destruction des tissus parodontaux, soit inhiber l'inflammation par la production d'anticorps (2,3). Certains récepteurs aux peptides antimicrobiens peuvent être exprimés par les lymphocytes B, rendant possible une éventuelle interaction entre les LB et les peptides antimicrobiens. Cependant, le récepteur pour les alpha-défensines sur les lymphocytes B n'a pas été trouvé (4). Des marquages sur des coupes de gencive en cytométrie de masse par imagerie (IMC) ont mis en évidence une proximité spatiale des HNP 1-3 et des lymphocytes B. Les résultats obtenus sont analysés de manière non supervisée avec le logiciel R, afin d'étudier le microenvironnement immunitaire dans la parodontite. L'analyse non supervisée permet de former des clusters avec des caractéristiques communes, sans a priori. L'objectif est de trouver une signature cellulaire et/ou moléculaire spécifique de la parodontite.

Références.

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. juin 2018;89 Suppl 1:S173-82.
2. Lobognon VD, Alard JE. Could AMPs and B-cells be the missing link in understanding periodontitis? Front Immunol [Internet]. 21 sept 2022 [cité 8 déc 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.887147/full>
3. Zouali M. The emerging roles of B cells as partners and targets in periodontitis. Autoimmunity. 2 janv 2017;50(1):61-70.
4. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. Semin Cell Dev Biol. avr 2019;88:163-72.

Etude des réponses vasculaires au sepsis : Impact du sexe biologique sur la fonction contractile.

Maël Blandin,^{a,b} Maikel Assaf^a Sylvain Gourier^{a,c}, Thomas Castel^a, Michael Théron^a, Karelle Léon^a, Karine Pichavan-Rafini^a

a- Univ Brest, Laboratoire ORPHY EA 4324, F-29200 Brest, Université Bretagne Occidentale, France

b- Département de Médecine d'Urgence (SAU, SAMU 29, SMUR), Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, France.

c- Département d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, France

Le sepsis correspond à une dérégulation de la réponse de l'hôte suite à une infection, entraînant au moins une défaillance d'organe mettant en jeu le pronostic vital. Il touche 49 millions de personnes par an et cause 11 millions de décès, ce qui a conduit l'OMS à en faire une priorité mondiale. Le sepsis peut évoluer vers un choc septique, aggravant considérablement le pronostic. Ce dernier est caractérisé par une hypoperfusion tissulaire induisant une hypoxie, qui altère le métabolisme cellulaire et provoque des défaillances d'organes. Sur le plan physiopathologique, le choc septique est un état vasoplégique reposant principalement sur trois mécanismes : la production excessive de NO, l'activation des canaux K-ATP, et l'hyporéactivité aux vasopresseurs.

Bien que des différences de pronostic liées au sexe biologique soient discutées et que les profils hormonaux semblent influencer la réactivité vasculaire, la prise en charge du sepsis reste indifférenciée, en raison du manque de preuves cliniques robustes malgré un intérêt croissant. Dans ce contexte, notre projet vise à étudier, selon le sexe biologique, l'adaptation vasculaire en termes de fonction contractile sur un modèle de murin septique (modèle CLP). L'objectif est d'explorer la réponse des cellules endothéliales et des muscles lisses vasculaires à des vasoconstricteurs et vasodilatateurs, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de contribuer à la personnalisation de la prise en charge du sepsis et du choc septique.

Références.

1- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.

2- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001 Aug 23;345(8):588-95. doi: 10.1056/NEJMra002709. PMID: 11529214.

3- Zhang M, Montroy J, Sharma R, Fergusson DA, Mendelson AA, Macala KF, Bourque SL, Schlechte JM, Eng MK, McDonald B, Gill SE, Fiest KM, Liaw PC, Fox-Robichaud A, Lalu MM. The Effects of Biological Sex on Sepsis Treatments in Animal Models: A Systematic Review and a Narrative Elaboration on Sex- and Gender-Dependent Differences in Sepsis. Crit Care Explor. 2021 Jun 14;3(6):e0433. doi: 10.1097/CCE.0000000000000433. PMID: 34151276; PMCID: PMC8205191.

GEDO : Topology based gene module activity inference in Sjögren's disease

Clément Bézier^{a,b}, Jakez Rolland^{b,c}, Ronan Boutin^b, PRECISESAD Clinical Consortium, Valérie Devauchelle-Pensec^a, Nathan Foulquier^a

a- LBAI, INSERM UMR 1227, University of Western Brittany, 9 Rue Félix le Dantec, Brest, 29200, France.
clement.bezier@biologbook.fr

b- Bio Logbook, 1 rue Julien Videment, Nantes, 44200, France.

c- LS2N, CNRS UMR 6004, Nantes University, Ecole Centrale Nantes, 1 Rue de la Noë, Nantes, 44321, Nantes.

Inferring gene module activity is a critical step toward understanding the mechanisms underlying transcriptomic dysregulation in case-control studies. Traditional Gene Set Analysis approaches typically estimate module-level activity scores for individual samples using methods such as enrichment-based statistics [1,2], Principal Component Analysis (PCA) [3-5], mean of z-scores in comparison to healthy controls [6-7], or Bayesian inference methods [8].

We present GEDO, a graph and topology-based algorithm for inferring gene module activity, which quantifies a Transition Score representing the shift from healthy controls to diseased individuals. Details of transition score computation is provided in *Figure 1*. GEDO was applied to bulk RNA-seq data from patients with Sjögren's disease (SjD) and Healthy Controls (CTRL), sourced from the PRECISESADS cohort [9]. Its performance was benchmarked against two standard approaches: the first principal component (PCA1) and the mean of z-scores, in both classification and unsupervised clustering tasks.

GEDO outperformed PCA1 and mean of z-scores methods in predicting disease status and produced more informative gene module matrices that enhanced clustering quality (results not shown). The biological signal captured by GEDO was consistent with the state of the art and clinical features in Sjögren's disease.

GEDO provides a robust and interpretable framework for quantifying gene module activity, with applications extending to single- and multi-omics data integration. Its topology-based formulation offers improved resolution for deciphering disease-associated transcriptomic changes.

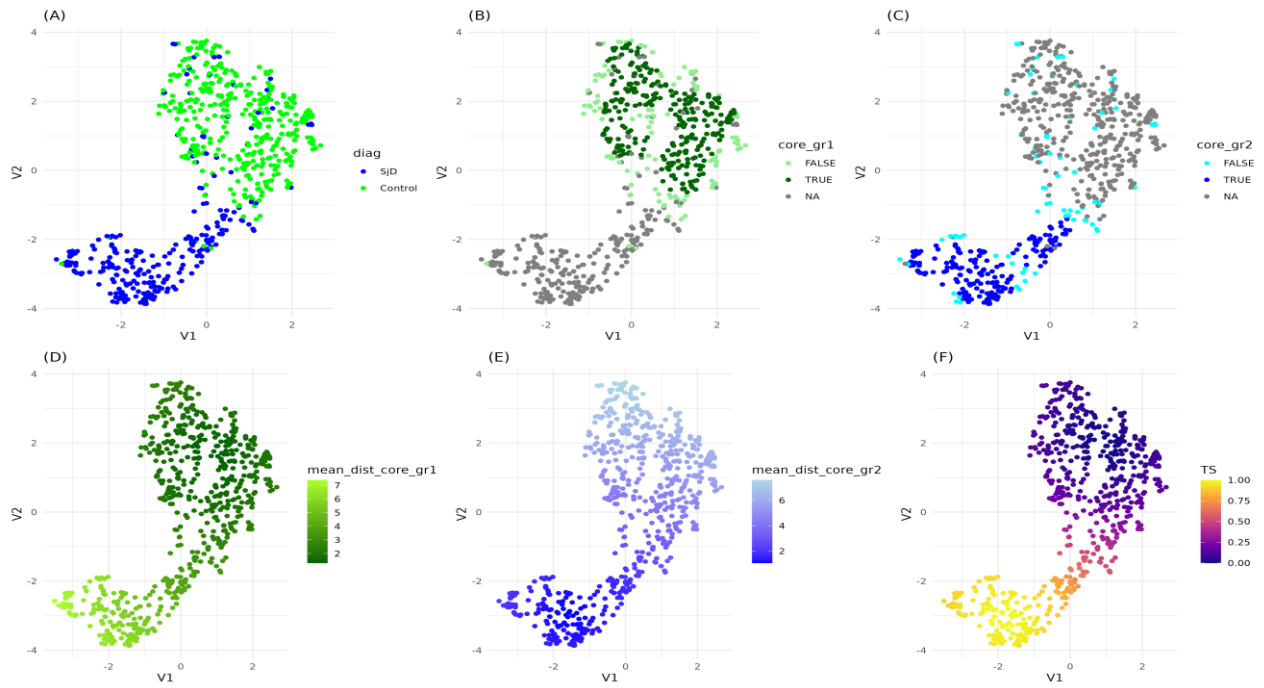


Fig. 1 Visualisation of *alpha-IFN gene module* with UMAP

Alpha-IFN gene module : GSE1740 UNSTIM VS IFNA STIMULATED MCSF DERIVED MACROPHAGE DN gene module from ImmuneSigDB [10]. UMAP with uwot package in R, k=15, euclidean distances, colored by (A) Status (CTRL of SjD), (B) Controls core points : 70 % more dense points with Local Outlier Factor (k=30), (C) SjD core points (same method as Controls), (D) Average of geodesic distance with Control core points, (E) Average of geodesic distance with SjD core points, (F) Transition score.

Characterization of energetic metabolism in a cardiomyoblast model of LPS-induced inflammation

Amandine Szczesnowski, Karelle Léon, Michaël Théron, Karine Pichavant-Rafini

Université de Brest, Laboratoire ORPHY EA4324, F29200 Brest, France - amandine.szczesnowski@univ-brest.fr

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated response of a host [1]. It is one of the leading causes of death worldwide [2]. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) is one of the most common and important complications of sepsis [3]. The pathophysiology of SIMD is complex. As the powerhouse of cells and organisms, mitochondrial dysfunctions are involved in the development of the pathology [3]. *In vitro*, lipopolysaccharide (LPS) is used to mimic sepsis. In an inflammatory cardiomyoblast model (H9c2), our aim was to characterize the energetic metabolism by investigating oxidative phosphorylation and glycolysis at different LPS concentrations. To understand the underlying mechanisms, gene expression was studied by RT-qPCR. Our data demonstrated that LPS induced cytotoxicity as well as the overexpression of IL-6 and SOD2 mRNA, whereas mt-ND1 mRNA was downregulated. Moreover, LPS induced mitohormesis. Indeed, lower concentrations of LPS increased oxidative phosphorylation and glycolysis. H9c2 were able to adapt their metabolism and compensate for it. However, higher concentrations seemed to decrease and alter energetic metabolism. Our results showed that lower concentrations of LPS led to mitochondrial metabolic reprogramming into glycolysis in our cell model. When needed, H9c2 cells used glucose as the primary source of energy to respond to their needs, regardless of the inflammatory environment. Our study demonstrates that H9c2 cells can compensate LPS-induced stress by increasing their metabolism. However, when inflammatory stress is excessive, mitochondrial dysfunction appears, evidenced by a decrease in oxidative phosphorylation and glycolysis, probably due to mitochondrial damages. In conclusion, H9c2 cells developed mitohormesis in response to inflammatory stress.

Références.

1. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810, doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Rudd, K.E.; Johnson, S.C.; Agesa, K.M.; Shackelford, K.A.; Tsoi, D.; Kievlan, D.R.; Colombara, D.V.; Ikuta, K.S.; Kissoon, N.; Finfer, S.; et al. Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* **2020**, *395*, 200–211, doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
3. Lin, Y.; Xu, Y.; Zhang, Z. Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction (SIMD): The Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Strategies Targeting Mitochondria. *Inflammation* **2020**, *43*, 1184–1200, doi:10.1007/s10753-020-01233-w.

Impact du sexe sur les altérations cardiaques et métaboliques induites par le sepsis : Etude préclinique chez un modèle murin

Maikel Assaf^a, Maël Blandin^{a,b}, Sylvain Gourrier^{a,c}, Thomas Castel^a, Michaël Théron^a, Karine Pichavant-Rafini^a, Karelle Léon^a

a- Univ Brest, Université de Bretagne Occidentale, ORPHY EA4324, 29200 Brest, France

b- Département de Médecine d'Urgence (SAU, SAMU 29, SMUR), Centre Hospitalier Universitaire de Brest, France

c- Département d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, France

Le sepsis est une réponse inflammatoire systémique excessive observée suite à une infection, souvent bactérienne, menant à une défaillance multiviscérale et représentant la principale cause de mortalité en unités de soins intensifs [1]. Les atteintes cardiaques sont responsables de 90 % de cette mortalité. Elles impliquent une altération du métabolisme mitochondrial, une diminution de la contractilité myocardique et des perturbations de la circulation systémique. En grande partie, ces altérations sont médiées par les cytokines pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) [2]. Des différences de réponse aux cytokines et au ROS entre mâles et femelles ont été observées, mais elles restent mal comprises d'autant plus que la majorité des études pré-cliniques et cliniques ont été réalisées sur des modèles animaux mâles ou sur des hommes [3].

Ce projet vise à évaluer l'impact du sexe sur les altérations métaboliques cardiaques induites par le sepsis. Un modèle murin de sepsis induit par ponction et ligature du caecum (CLP) a été utilisé (30 rats Wistar mâles et 30 femelles). Le métabolisme énergétique mitochondrial cardiaque a été étudié par oxygraphie à haute résolution (Oroboros O2K) aux temps 1 heure et 3 heures après l'induction du sepsis. Les capacités contractiles cardiaques ont également été déterminées par myographie aux mêmes temps. Les résultats de cette expérimentation permettront d'apporter des éléments de compréhension sur la physiopathologie du sepsis en lien avec les différences liées au sexe biologique. A terme, l'objectif est de contribuer à l'optimisation de la prise en charge personnalisée des patient(e)s, hommes et femmes.

Références.

1- M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G.R. Bernard, J.D. Chiche, C.M. Coopersmith, R.S. Hotchkiss, M.M. Levy, J.C. Marshall, G.S. Martin, S.M. Opal, G.D. Rubenfeld, T. van der Poll, J.L. Vincent, D.C. Angus. JAMA, 2016, 315(8), 801–810.

2- D. Hasegawa, Y. Ishisaka, T. Maeda, N. Prasitlumkum, K. Nishida, S. Dugar, R. Sato. J Intensive Care Med, 2023, 38(9), 797–808.

3- M.K. Angele, S. Pratschke, W.J. Hubbard, I.H. Chaudry. Virulence, 2014, 5(1), 12–19

Microscopie de polarisation plein champ sensible par codage spectral de la polarisation

Hugo Laviec, Sylvain Rivet, Matthieu Dubreuil, Yann Le Grand

Univ. Brest, OPTIMAG, UR 938, hugo.laviec@univ-brest.fr

La microscopie de polarisation représente une technique sans marquage particulièrement intéressante pour observer des échantillons biologiques fins présentant des structures fibrillaires comme le collagène ou le cytosquelette cellulaire. Nous avons récemment développé un microscope à balayage laser, reposant sur le principe de codage spectral de la polarisation, permettant de faire de l'imagerie d'échantillons faiblement biréfringent à haute cadence [1]. Cependant, cette technique ne permet pas de réaliser de l'imagerie plein champ. A cette fin, nous présentons deux techniques, toujours basées sur le principe de codage spectral de la polarisation, permettant de réaliser de l'imagerie plein champ d'un échantillon faiblement biréfringent. La première technique emploie une source blanche et une caméra hyperspectrale et permet de remonter à l'information de biréfringence (valeur du retard optique et son orientation) à partir d'un traitement dans l'espace de Fourier des données acquises [2]. Le temps d'acquisition et le temps de traitement des données sont deux facteurs limitants, rendant impossible l'imagerie en temps réel par cette technique. Pour parvenir à réaliser de l'imagerie plein champ en temps réel, la deuxième technique repose sur l'utilisation d'une caméra monochrome et d'une source dont le spectre a été structuré [3]. Cette structuration spectrale est réalisée en amont par un ensemble d'éléments de polarisation, de sorte que l'échantillon soit successivement illuminé par trois LEDs identiques dont les spectres structurés sont respectivement déphasés. La valeur du retard optique et de son orientation est obtenue par une combinaison de trois images d'intensité, chacune obtenue après illumination de l'échantillon par une LED. La grande vitesse de commutation des LED permet une acquisition de la valeur du retard optique et de son orientation en chaque pixel à une cadence compatible avec un affichage vidéo en temps réel.

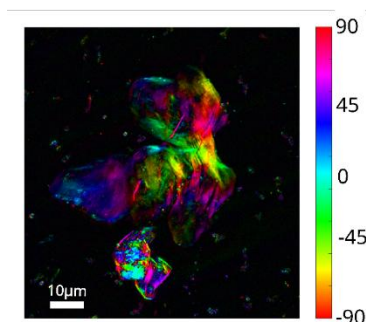


Figure 1 : Image de retard optique linéaire et azimut d'un amas de cellules buccales en codage HSV : la couleur représente la valeur de l'azimut et l'intensité la valeur du retard optique.

Références.

- 1- X. Theillier, S. Rivet, M. Dubreuil, Y. Le Grand, Optics Letters 49, 387 (2024)
- 2- H. Laviec, M. Dubreuil, S. Rivet, Y. Le Grand, Optics Letters, 49, 5171 (2024)

Nouveaux complexes macrocycliques à base de Mn(II) pour l'imagerie médicale

Loïc Cadet,^{a,b} Olivier Fougère,^b Olivier Rousseaux,^b Maryline Beyler,^a Raphaël Tripier^a

a- Univ. Brest, UMR CNRS 6421 CEMCA, 6 avenue Victor Le Gorgeu, 29200 Brest, France

b- Guerbet Group, Centre de Recherche d'Aulnay-sous-Bois, BP 57400, 95943 Roissy CdG Cedex, France

L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale basée sur la relaxation des protons de l'eau du corps humain. Selon la concentration en eau (organe, muscle, tumeur...), un contraste se forme. Cependant, dans 50 % à 60 % des cas, la résolution de l'image n'est pas suffisante et nécessite l'injection d'un agent de contraste. Un agent de contraste est constitué d'un cation métallique paramagnétique chélaté par un ligand organique. Les agents de contraste actuels utilisés en clinique sont des complexes de Gadolinium(III) (GBCA – Gadolinium Based Contrast Agent). En effet, le Gadolinium(III) possède de hautes propriétés paramagnétiques grâce à ses sept électrons non-appariés ($S = 7/2$). La nature paramagnétique de ce cation lui permet de créer un champ magnétique local qui augmente la vitesse de relaxation des protons des molécules d'eau avoisinantes, ce qui génère un meilleur contraste et donc améliore la visibilité des vaisseaux sanguins, des tumeurs, des zones inflammatoires ou encore certains organes infectés. Cependant, ces dernières années, la toxicité des GBCA a fait l'objet de discussions. Il a pu être constaté que certaines personnes avec des problèmes rénaux pouvaient contracter une maladie appelée Fibrose Néphrogénique Systémique (FNS).¹ Ainsi, l'utilisation de GBCA est désormais limitée dans ces cas. Plus récemment, des traces de Gadolinium(III) ont aussi été retrouvées dans différents tissus chez des patients sains (os, cerveau, reins).² De plus, l'utilisation du Gadolinium pose des questions environnementales. Effectivement, les ressources à base de terres rares sont limitées et leur extraction et purification nécessite le recours à de fortes quantités d'acides et de bases. Dans un souci à la fois médical et environnemental, des alternatives au Gadolinium(III) doivent être développées. L'objet de cette thèse CIFRE est de concevoir de nouveaux complexes utilisant d'autres cations paramagnétiques moins toxiques et plus disponibles tels que le Mn(II) ($S = 5/2$). Même si le Mn(II) est un métal endogène, il devient toxique à fortes doses, ce qui impose de développer des chélates performants (ie. présentant une bonne relaxivité) et thermodynamiquement et cinétiquement stables pour limiter la libération de Mn(II) *in vivo* par phénomènes de transmétallation et transchélation. L'exploration de nouveaux complexes macrocycliques est envisagée pour répondre à cette problématique et fait l'objet de cette présentation.

Références.

1- *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, 17, 2359–2362

2- *Radiology.* **2014**

3- *Journal of Contaminant Hydrology* **2022**, 250

Exploration des mécanismes de l'immunité acquise activés au cours de la maladie veineuse thromboembolique : implication dans la récurrence et/ou les séquelles

M. Bachir LY^a, Virginie Gourdou-Latyszenok^a, Sophie Hillion^b Francis Courturaud^a, Catherine Lemarie^a

a- Univ. Brest, UMR1304 - GETBO, Brest, France; mouhamed-bachir.ly@etudiant.univ-brest.fr

b- Univ. Brest, UMR1227 – LBAI

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est un enjeu majeur de santé publique en raison de sa fréquence (incidence 1/1000/an) et de sa gravité (3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire)[1]. Dans plus de 50% des cas, la MVTE survient sans facteur identifiable ; le risque de récurrence est alors très élevé, atteignant 35% à 5 ans de suivi après arrêt du traitement anticoagulant. Par conséquent, les consensus internationaux recommandent un traitement anticoagulant à vie, mais ceci expose une majorité de patients à un risque hémorragique important. De plus, l'incidence de séquelles ou de complications chroniques suite à un événement de thrombose est également élevée. Il est donc crucial d'identifier les patients qui vont récidiver ou garder des séquelles pour adapter la stratégie thérapeutique. Une des pistes prometteuses est l'étude des interactions moléculaires entre les systèmes de la coagulation et de l'immunité. Le système immunitaire inné est important dans la thrombose veineuse primaire[2]. Cependant, l'activation inappropriée ou mal contrôlée du système immunitaire acquis permettrait d'expliquer pourquoi certains patients sont confrontés à des épisodes de récurrences de la MVTE ou à la persistance de séquelles affectant de manière considérable leur qualité de vie[3]. Nos données préliminaires suggèrent que les lymphocytes B (LB) favorise la récurrence et les séquelles vasculaires. De plus, les différents types de LB et les immunoglobulines associées seront analysées dans le thrombus, la paroi veineuse et les organes lymphoïdes secondaire suite à la MVTE. Enfin, des études mécanistiques nous permettront de préciser l'importance des interactions entre l'endothélium et le système immunitaire dans la survenue de séquelles.

Références.

[1] M. Y. Najem, F. Courturaud, et C. A. Lemarié, « Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 5, p. 1009-1019, mai 2020, doi: 10.1111/jth.14759.

[2] M.-L. von Brühl *et al.*, « Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo », *J. Exp. Med.*, vol. 209, n° 4, p. 819-835, avr. 2012, doi: 10.1084/jem.20112322.

[3] S. Mukhopadhyay, J. Gabre, C. Chabasse, J. S. Bromberg, T. M. Antalis, et R. Sarkar, « Depletion of CD4 and CD8 Positive T Cells Impairs Venous Thrombus Resolution in Mice », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 5, p. 1650, févr. 2020, doi: 10.3390/ijms21051650.

Cellular functional tests of *ARX* gene variants provide further insights for a better understanding of genotype-phenotype correlations in male and female patients

Rasha Faraj^{1,2}, Audrey Farrugia³⁻⁴, Jennifer Martin², Aline Dubos⁴, Audrey Schalk⁵, Cécile Voisset^{1,2}, Gaëlle Friocourt^{1,2,6}

¹Inserm UMR1101, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France

²Inserm UMR1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France.

³Institut de Médecine Légale de Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, 11 Rue Humann, 67000 Strasbourg, France

⁴Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104, INSERM U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France

⁵Laboratoire de Diagnostic Génétique, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

⁶Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles et polyhandicaps de causes rares. CHRU de Brest - Bâtiment 5- 2 Avenue Foch, 29609 BREST Cedex

Intellectual disability (ID) is a major neurodevelopmental challenge, with mutations in the X-linked *ARX* gene being a frequent cause. *ARX* encodes a transcription factor critical for brain development, particularly the regulation of genes essential for GABAergic neuron function. Variants in *ARX* are associated with a wide clinical spectrum, from asymptomatic females to severe neurodevelopmental disorders (NDDs) in both sexes. This study investigates the functional impact of several *ARX* variants, including likely pathogenic and novel *de novo* cases with atypical clinical presentations, such as cases of sudden infant death. Missense and frameshift variants were transiently expressed in N2a cells, and functional assays assessed protein expression, localization, interaction with known corepressors (TLE1 and CtBP1), and transcriptional activity on selected *ARX* targets.

The results show that all tested *ARX* variants disrupt transcriptional regulation, often through altered expression or subcellular localization. Notably, some variants appear to exert a dominant-negative effect, which may help explain skewed X-inactivation and the unexpectedly severe phenotypes seen in female patients. Immunofluorescence analysis supports this by showing that variants with altered transcriptional activity frequently exhibit abnormal localization, while loss-of-function variants vary in their impact on *ARX* distribution, indicating diverse mechanisms of dysfunction. We also show that *ARX* variants disrupt normal interactions with corepressors and interfere with the regulation of key developmental genes. These disruptions result in altered transcriptional repression and deregulated gene expression, highlighting their potential impact on *ARX*-mediated developmental pathways. Through a comprehensive review of published *ARX* variants, we aim to establish clear genotype-phenotype correlations based on the nature of the variant (frameshift or missense), its localization, as well as the sex of the patient.

Références.

- 1- Lisik M, Sieroń AL. *ARX*--jeden gen--wiele postaci niepełnosprawności intelektualnej [*ARX*--one gene--many phenotypes]. *Neurol Neurochir Pol.* 2008; 42(4):338-344.
- 2- Friocourt G, Poirier K, Rakić S, Parnavelas JG, Chelly J. The role of *ARX* in cortical development. *Eur J Neurosci.* 2006;23(4):869-876. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04629.x
- 3- Gras M, Heide S, Keren B, et al. Further characterization of *ARX*-related disorders in females due to inherited or *de novo* variants. *J Med Genet* 2023. doi:10.1136/jmg-2023-109203
- 4- Traversa A, Marchionni E, Giovannetti A, et al. Heterozygous nonsense *ARX* mutation in a family highlights the complexity of clinical and molecular diagnosis in case of chromosomal and single gene disorder co-inheritance. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Aug; 8(8):e1336. doi: 10.1002/mgg3.1336.