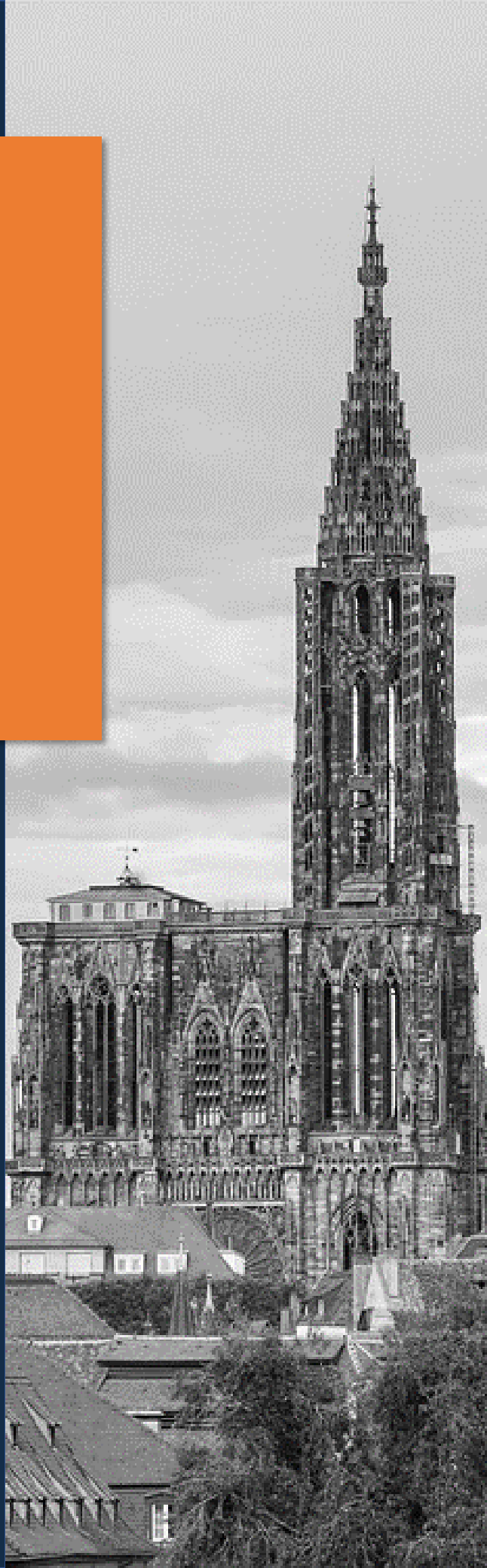
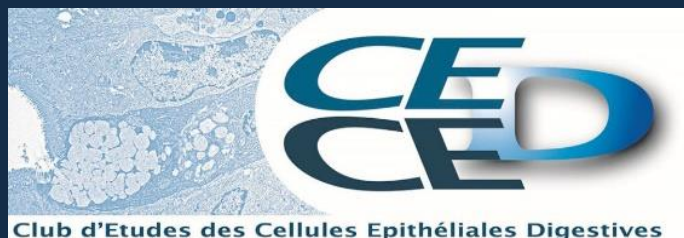


# 40<sup>ÈME</sup> RÉUNION DU CECED

21-22 Mars 2023  
**Strasbourg**

*Programme  
&  
Résumés*



L'ensemble des membres du Comité d'organisation du Ceced

2023 vous souhaite la bienvenue à la 40ème réunion du

CECED de Strasbourg

**Comité d'organisation**

Claire Domon-Dell

Isabelle Duluc

Isabelle Gross

Dominique Guenot

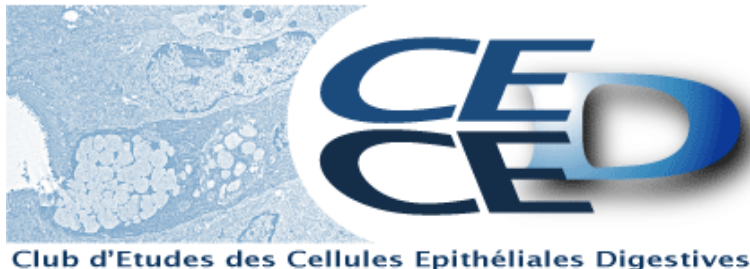
Georg Mellitzer

Michela Plateroti

Sevda Recberlik

# **PROGRAMME**





**STRASBOURG**

**21 et 22 mars 2023**

**Amphithéâtre Franck, Faculté Dentaire de Strasbourg**  
**8, Rue Sainte Elisabeth**

**Mardi 21 mars 2023**

**8h30-9h00** : Accueil des participants

**9h00-9h15** : Ouverture du CECED

Hommage à Michèle Kédinger

**9h15-12h00 : SESSION I. Interaction Hôte-Microbiote, Inflammation**

Modérateurs : Chloé Terciolo, Hervé Blottière

**1. 9h15-9h30** : Marine Mantel\*, Tony Durand, Laetitia Aymeric, Justine Marchi, Ségolène Pernet, Julie Beaudeau, Nassima Illikoud, Nicolas Cenac, Michel Neunlist, Gwenaël Jan et Malvyne Rolli-Derkinderen. Laboratoire TENS, Inserm UMR 1235, Nantes.

**Comment les bactéries propioniques laitières renforcent la barrière épithéliale intestinale et préviennent la colite.**

**2. 9h30-9h45** : Chloé Terciolo, Jean-Baptiste Delhorme, Elvire Guiot, Jean-Marie Reimund, Jean-Noël Freund, Isabelle Gross. INSERM, IRFAC UMR-S1113, Strasbourg.

**L'activité de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 sur la bordure en brosse permet la régénération fonctionnelle de la muqueuse intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.**

**3. 9h45-10h00** : Amandine Devaux\*, Romain Villéger, Binta Diémé, Marie Lagrée, Gwenaëlle Roche, Nicolas Barnich, Cyril Jousse, Mathilde Bonnet. M2iSH, U1071, INRA 2018, Clermont-Ferrand.

**Effets pro-carcinogènes des *E. coli* producteurs de colibactine dans le côlon: Implication de la sérine.**

**4. 10h00-10h15** : Nathalie Coutry, Julie Nguyen, Salima Soualhi, François Gerbe, Victoria Meslier, Valérie Dardalhon, Mathieu Almeida, Benoit Quinquis, Florence Thirion, Fabien Herbert, Alicia Giordano, Imène Gasmi, Pierre Cesses, Laure Garnier, Steeve Thirard, Denis Greuet, Chantal Cazevielle, Florence Bernex, Douglas Winton, Ichiro Matsumoto, Hervé M. Blottière, Naomi Taylor et Philippe Jay. Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier.

**Rôle essentiel des cellules tuft dans l'initiation de la dysbiose et de l'inflammation intestinales suite à des défauts des cellules de Paneth.**

**5. 10h15-10h30** : Mathilde Deiber\*, Cécile Deleine, Kathleen Ducoin, Nadine Gervois-Segain, Anne Jarry. INSERM UMR1302, IRS 2, Nantes.

**Implication d'un composant de l'inflammasome des cellules tumorales, NLRC5, dans la modulation de la réponse immunitaire T dans le cancer colorectal.**

**10h30-11h00 : Pause-café**

6. 11h00-11h15 : Maité Casado-Bedmar, Maryline Roy, Jean-Pierre Hugot, Benoit Chassaing, Emilie Viennois. INSERM U1149, Center of Research on Inflammation, Paris.

**Faecal miRNAs are mediators of host-microbiota interactions and key regulators of intestinal permeability and inflammation.**

7. 11h15-11h30 : Anne Blais, Annaïg Lan, François Blachier et Alain Couvineau. PNCA, INRAE, AgroParisTech, Palaiseau.

**Comparaison des effets anti-inflammatoires de l'infliximab et de l'orexine-A sur la cicatrisation de la muqueuse colique après colite chimio-induite chez la souris**

8. 11h30-11h45 : Mallia Geiger\*, Mathieu Almeida, Oscar Gitton-Quent, Jean-Marc Chatel, Fabien Milliat, Alexandra Sémont. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay aux Roses.

**Faecal microbial transplantation to reduce radiation-induced colonic epithelial damages: application to Pelvic Radiation disease.**

9. 11h45-12h00 : Marine Jauvain\*, Emilie Bessède, Christine Varon. Inserm U1312, BRIC, Bordeaux.

**Effets de *Lactobacillus* spp. sur la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori*.**

**12h00-12h10: Présentation de sponsor**

Sawssan SAFIEDDINE. Proteintech, France.

**“Flexible: Any antibody, Any color, Any time”**

12h10-12h45 :

Conférence n°1

**Immunogénicité des cancers colorectaux : aspects fondamentaux et implications cliniques**

**Prof Franck Pagès**, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Inserm 1138 Cordeliers, Paris

Modératrice : Dominique Guenet

**12h45-14h00 : Déjeuner**

**14h00-15h15 : SESSION II. Homéostasie et Métabolisme**

Modératrices : Julie Guillermet-Guibert, Sandra Guilmeau

10. 14h00-14h15 : Coralie Cayron\*, D Bozoglou, A Villard, G Reyes-Castellano, N Therville, R Baer, S Arcucci, M Tosolini, F Pont, Dina Ferreira Da Mota, C Basset, Anne Carrier, F Pierre, M Dufresne, Julie Guillermet-Guibert. INSERM U1037, CRCT, Toulouse.

**L'enzyme de synthèse de la sérine PHGDH et la phosphatidyl-inositol kinase PI3K $\alpha$  favorisent le potentiel de régénération du pancréas sous stress nutritif.**

11. 14h15-14h30 : Alice Garrigues\*, Salma Fourati, D Atger, Brune De Dreuille, Lara Ribeiro Parenti, Francisca Joly, Maude Le Gall, André Bado, Johanne Le Beyec. INSERM UMR1149, Paris.

**Adaptations intestinales et prise alimentaire dans un modèle murin de syndrome de grêle court traités ou non par un analogue du GLP-2.**

12. 14h30-14h45 : Thomas Guerbette, Vincent Ciesielski, Manon Brien, Daniel Catheline, Roselyne Viel, Mégane Bostoën, Jean-Baptiste Perrin, Vincent Rioux, Agnès Burel, Régis Janvier, Annaïg Lan, Gaëlle Boudry. Institut NuMeCan, Rennes.

**La réduction de la biogénèse mitochondriale des cellules épithéliales intestinales induite par la consommation de lipides alimentaires en excès est associée à une augmentation de la prolifération épithéliale et de la perméabilité intestinales chez la souris.**

**13. 14h45-15h00 :** Gaëlle Hayot, Mathieu Massonot\*, Céline Keime, Elodie Faure, Christelle Golzio. IGBMC, Illkirch.

**La perte du gène candidat à l'autisme CHD8 perturbe le développement de la crête neurale et l'équilibre homéostatique intestinal.**

**14. 15h00-15h15 :** Florian Sicherre\*, Dalale Gueddouri, Michèle Cauzac, Muriel Quaranta, Audrey Ferrand, Gaëlle Boudry, Matthieu Rouland, Agnès Lehuen, Catherine Postic, Anne-Françoise Burnol, Sandra Guilmeau. Institut Cochin, INSERM U1016, Paris.

**Le récepteur intestinal de l'insuline : un nouveau garant de la fonction barrière ?**

15h15-15h50 :

Conférence n°2

**Cartographie moléculaire de la différenciation des cellules entéroendocrines dans un modèle d'organoïdes intestinaux humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites**

**Dr Adèle de Arcangelis, IGBMC, Illkirch**

Modératrice : Michela Plateroti

**15h50-16h15 : Pause-café**

**16h15-17h15 : SESSION III. Cellules Souches et Cellules Souches Cancéreuses**

Modérateurs : Christine Varon, Philippe Jay

**15. 16h15-16h30:** Killian Hillion\*, Yevgeniya Simon, Lisa Brossard, Tony Durand, Michel Neunlist, Maxime M. Mahe. Inserm UMR 1235 - TENS, Nantes.

**Imagerie FF-OCT pour la caractérisation structurelle et fonctionnelle des organoïdes intestinaux.**

**16. 16h30-16h45 :** Caterina Luana Pitasi, Alessia Rubiola, David Cune, Cédric Broussard, Virginie Salnot, Pierre Sohier, Nicolas Minc, Delphine Delacour, Béatrice Romagnolo. Institut Cochin, Paris.

**Rôle de l'autophagie sur la division cellulaire intestinale et l'intégrité du génome.**

**17. 16h45-17h00 :** Léo Claret\*, Louise Thévenoux, Chloé Maigret, Serguei Bodoirat, Sophie Martin, Aurélie Eisenmann, Jean-Noël Freund, Michelina Plateroti. Inserm U1113, IRFAC, Strasbourg.

**Développement d'un modèle code-barres Rouge-Vert-Bleu (RVB) pour étudier l'hétérogénéité intra-tumorale du cancer colorectal.**

**18. 17h00-17h15 :** Tra Ly Nguyen, Lornella Seeneevassen, Julie Giraud, Anissa Zaafour, Coralie Genevois, Elodie Sifré, Nour Nicolas, Lamia Azzi-Martin, Antoine Leperchois, Anne-Aurélien Raymond, Philippe Lehours, Pierre Dubus, David Santamaría, Christine Varon. Inserm U1312, BRIC, Bordeaux.

**Ciblage de la voie de signalisation mTORC1 dans les cellules souches cancéreuses gastriques.**

**17h15 : Assemblée Générale du CECED**

**20h : Soirée de gala à la Maison Kammerzell**  
16, Place de la Cathédrale, Strasbourg

**Mercredi 22 mars 2023**

**9h00-9h45 : SESSION IV. Microenvironnement et Régénération**

Modératrices : Gertraud Orend, Noëlle Mathieu

**19. 9h00-9h15 :** Martin Jestin\*, Claire Squiban, Christelle Demarquay, Mohamedamine Benadjaoud, Fabien Milliat, Noëlle Mathieu. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses.

**Modification du microenvironnement après irradiation localisée du colon : identification de voies moléculaires pour optimiser le processus de régénération épithéliale.**

**20. 9h15-9h30 :** Thomas Loustau, Caroline Spenlé, Thibaud Tranchant, Joyce Azzi, Hélène Burckel, Gilles Riegel, Chengbei Li, Nathalie Salome, Georges Noel, Gertraud Orend. Inserm U1109, Strasbourg.

**Tenascin-C orchestrates an immuno-suppressive tumor microenvironment in oral cavity cancer impacting radiotherapy.**

**21. 9h30-9h45 :** Thibaud Tranchant, Joyce Azzi, Thomas Loustau, Caroline Spenlé, Aurelie Hirschler, Gilles Riegel, Nathalie Salome, Christine Carapito, Raphael Carapito, Georges Noel, Hélène Burckel, Gertraud Orend. Inserm U1109, Strasbourg.

**Reticular fibroblasts regulate radiotherapy response in tongue tumors through tenascin-C.**

9h45-10h20 :

**Conférence n°3**

**La purge des entérocytes : comment les cellules épithéliales intestinales de la drosophile vomissent pour se débarrasser d'éléments toxiques**

**Dr Samuel Liégeois, IBMC, Strasbourg**

Modératrice Isabelle Gross

**10h20-10h45 : Pause-Café**

**10h45-11h45 : SESSION V. Cancers du système digestif. Côlon**

Modérateurs : Julie Pannequin, Jean-Noël Freund

**22. 10h45-11h00 :** Zeinab Homayed\*, G Belthier, T Lahlou, L Bassaganyas, E Sidot, J Series, C Bouclier, L Bansard, François Gerbe, C Pan, M Newger, JF Bourgaux, Julie Guillermet-Guibert, M Lacroix, L Le Cam, S Fre, R Ridgway, O Sansom, A Erturk, Philippe Jay, D Gregoire, A Turtoi, F Lagarrigue, Julie Pannequin. Institut de Génomique Fonctionnelle, Univ. Montpellier, Montpellier.

**Décryptage de la préparation de la niche (pré)métastatique précoce lors de la tumorigénèse intestinale.**

**23. 11h00-11h15 :** Valérie Gratio, S Dayot, L Saveanu, Pascal Nicole, Thierry Voisin, Alain Couvineau. INSERM UMR1149, Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), Bichat, Paris.

**Conséquences de l'activation du récepteur de type 1 aux orexines (OX1R) dans les cellules cancéreuses coliques humaines.**

**24. 11h15-11h30 :** Ourania Vlami\*, Céline Sieffert, Chloé Terciolo, Jean-Noël Freund, Isabelle Duluc, Isabelle Gross. Inserm U1113 IRFAC, Strasbourg.

**L'implication de la cadhérine atypique MUCDHL dans l'émergence et l'évolution du cancer du côlon.**



**25. 11h30-11h45 :** Laura Gerard\*, Céline Patte, Laurence Chardon, Valérie Hervieu, Léa Payen, Claire Marx, Hugo Clermidy, Catherine Lombard-Bohas, Patrick Mehlen, Julien Bollard, Gilles Poncet, Jean-Yves Scoazec, Benjamin Gibert, Colette Roche, Thomas Walter. Centre Léon Bérard, Lyon.  
**NRP2, marqueur et cible dans les néoplasmes neuroendocrines.**

**26. 11h45-12h00 :** Roumaissa Gouasmi\*, Carole Ferraro-Peyret, Stéphane Ansieau. INSERM U1052, Centre Léon Bérard, Lyon.  
**Analyse des fonctions des voies de production du NAD dans les cellules de carcinomes colorectaux.**

<b>12h00-12h30 :</b> <b>Remise du Prix Claude Rozé à Zeinab Homayed</b> par l'Eurométropole de Strasbourg
--

**12h30-14h00 : Déjeuner**

Eeinad  
**14h00-15h30 : SESSION VI. Cancers du système digestif. Estomac & Pancréas**

Modérateurs : Cécile Haumaitre, Georg Mellitzer

**27. 14h00-14h15 :** Sevda Recberlik\*, Veronique Devignot, Thomas Lavaux, Agathe Bourgmayer, David Liu, Benoît Romain, Cécile Brigand, Christian Gaidon, Murielle Masson. Inserm U1113 IRFAC, Strasbourg.

**Relation fonctionnelle entre Scrib et les effecteurs YAP/TAZ de la voie Hippo dans les cancers gastriques.**

**28. 14h15-14h30 :** Mingyi Wu\*, Georg Mellitzer, Michaël Weber. INSERM U1113 IRFAC, Strasbourg.  
**Intérêt thérapeutique de la déméthylation globale de l'ADN par l'intermédiaire du GSK3484862 dans le cancer gastrique.**

**29. 14h30-14h45 :** Anissa Zaafour\*, Lornella Seeneevassen, Nour Nicolas, Coralie Genevois, Tra Ly Nguyen, Elodie Sifré, Alban Giese, Chloé Porcheron, Jean Descarpentrie, Pierre Dubus, Abdel-Majid Khatib, Christine Varon. Inserm U1312, BRIC, Bordeaux.

**Impact de l'inhibition des proprotéines convertases sur les propriétés des cellules souches cancéreuses dans le cancer gastrique.**

**30. 14h45-15h00 :** Lamia Azzi-Martin, Valentin Touffait-Calvez, Maude Everaert, Elodie Sifré, Ruxue Jia, Lornella Seeneevassen, Christine Varon, Pierre Dubus, Armelle Ménard. Inserm U1312, BRIC, Bordeaux.

**Induction d'une transition épithelio- mésenchymateuse en réponse aux génotoxines bactériennes.**

**31. 15h00-15h15 :** Diane Lorenzo\*, Anaïs Chassac, Anne Couvelard, Cécile Haumaitre. INSERM U1149 Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), Bichat, Paris.

**Etude de l'initiation et de la progression des Tumeurs Intracanalaires Papillaires et Mucineuses Pancréatiques (TIPMP) à l'aide d'un nouveau modèle murin.**

**32. 15h15-15h30 :** Thomas Meynard\*, Félix Royer, Sonia Paget, Alejandra Mogrojevo Valdivia, Nathalie Maubon, Audrey Vincent, Vincent Senez, Isabelle Van Seuning. Inserm UMR9020-U1277, CANTHER, Lille.

**Développement d'un modèle de co-culture d'adénocarcinome pancréatique canalaire au sein d'un système microfluidique pour l'étude des interactions tumeur-stroma et de la chimiorésistance.**

**15h30-15h50 : Pause-café**

## Nouveaux modèles, nouveaux challenges

Modérateur : Jean-Noël Freund

**33. 15h50-16h10** : Mickaël Burgy, Omblin Conrad, Aude Jehl, Sophie Foppolo, Romain Vauchelles, Marie-Pierre Chenard, Mihaela-Alina Onea, Aurélien Danic, Thomas Dourlhes, Claire Thibault, Philippe Schultz, Sophie Martin. UMR 7021 CNRS, Faculté de Pharmacie, Illkirch.

**Les tumeurs ORL au service de la recherche fondamentale et translationnelle.**

**16h10 :**

**Remise des prix des meilleures communications**

*par Madame Florence Schaffner, représentante du **Cancéropôle Est***

**16h30 : Clôture du 40<sup>ème</sup> CECED**

**\* : candidat(e) au prix des meilleures communications**

# RÉSUMÉS



## 1.

### **Comment les bactéries propioniques laitières renforcent la barrière épithéliale intestinale et préviennent la colite.**

Marine Mante<sup>(1,2)</sup>, Tony Durand<sup>(1)</sup>, Laetitia Aymeric<sup>(1)</sup>, Justine Marchi<sup>(1)</sup>, Ségolène Pernet<sup>(1)</sup>, Julie Beaudeau<sup>(1)</sup>, Nassima Illikoud<sup>(2)</sup>, Nicolas Cenac<sup>(3)</sup>, Michel Neunlist<sup>(1)</sup>, Gwenaël Jan<sup>(2)</sup> et Malvyne Rolli-Derkinderen<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Nantes Université, INSERM, The enteric nervous system in gut and brain disorders (TENS), IMAD, F-44000 Nantes, France

<sup>(2)</sup> UMR STLO, Agrocampus Ouest, Institut Agro, INRAE, F-35042 Rennes, France

<sup>(3)</sup> UMR1220, IRSD, INSERM, INRA, INP-ENVT, Université de Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse, France

**Laboratoire TENS – The enteric nervous system in gut and brain disorders, UMR**

**Université de Nantes-Inserm 1235.**

Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France.

L'altération de la barrière épithéliale intestinale (BEI) joue un rôle central dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Parmi les stratégies de renforcement de la BEI, les lipides dérivés des omégas -3 ou -6 suscitent particulièrement l'intérêt de la recherche. En effet, certains dérivés des omégas-6 diminuent la perméabilité et augmente la réparation de la BEI. Leur biodisponibilité peut être régulé par des bactéries, ces travaux étudient comment la bactérie propionique laitière anti-inflammatoire, *Propionibacterium freudenreichii* (*Pf*), peut renforcer la BEI.

Un criblage de trente-trois souches de *Pf* a été réalisé pour sélectionner la plus immunomodulatrice d'entre elles. Les souches sélectionnées ont ensuite été testées pour prévenir l'altération de la BEI induite par l'inflammation dans un modèle de cellules Caco-2, et pour leur capacité à métaboliser les lipides. Les mécanismes d'action des souches de *Pf* ont été analysés en utilisant des techniques d'imagerie, de knock-out (KO) et pharmacologiques. Enfin, les souches de *Pf* ont été expérimentées *in vivo* pour leur capacité à prévenir le développement de colite induite au DSS chez la souris.

Nous avons identifiés des souches de *Pf* qui protègent significativement de l'altération de la BEI induite par l'inflammation. La souche KO pour une protéine de surface de type S-layer protéine (Slp) perdait ces effets protecteurs suggérant une implication de ces protéines dans le processus de renforcement de la BEI. Ces produits fermentés étaient également efficace *in vivo* pour réduire la colite chez la souris, notamment en diminuant le score de sévérité de la colite, la perméabilité de la BEI ainsi que certains marqueurs de l'inflammation.

Notre étude a identifié des souches non seulement anti-inflammatoire mais aussi pro-réparatrice de la BEI. Nous avons démontrés que les effets renforçateurs nécessitaient des protéines de surface de la bactérie.

**Mots clés :** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, bactéries propioniques laitières, acides gras polyinsaturés n-6, barrière épithéliale intestinale.

## 2.

### **L'activité de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 sur la bordure en brosse permet la régénération fonctionnelle de la muqueuse intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Chloé TERCIOLO<sup>1</sup>, Jean-Baptiste DELHORME<sup>2</sup>, Elvire Guiot<sup>3</sup>, Jean-Marie Reimund<sup>2</sup>, Jean-Noël FREUND<sup>1</sup>, Isabelle GROSS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Strasbourg, INSERM, IRFAC/UMR -S1113, 67200 Strasbourg, France

<sup>2</sup> Service Hépato-Gastroentérologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France; Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

<sup>3</sup> Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch, France

La découverte récente du complexe d'adhésion inter-microvillositaire (IMAC) et la caractérisation de son rôle dans la mise en place de la bordure en brosse ouvrent de nouvelles perspectives sur la fonction de barrière sélective de l'épithélium. En effet, il semblerait que l'IMAC et l'altération des microvillosités jouent un rôle dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). De nombreuses études ont montré que la levure non pathogène *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*Sb*) participe activement à la restauration de la barrière épithéliale dans les MICI. Le but de cette étude est donc de mieux comprendre comment *Sb* participe à la protection ou la régénération de l'épithélium dans la restauration de la fonctionnalité de barrière (étanchéité et absorption) grâce à l'utilisation de Caco2/TC7 cultivées en monocouche sur inserts. Le suivi de la TEER confirme une chute significative de la TEER après exposition des cellules aux cytokines. Nos résultats montrent d'une part que le surnageant de *Sb* est capable de préserver les propriétés morphologiques et fonctionnelles de la monocouche, ce qui se traduit par une perméabilisation moins marquée, ainsi qu'un maintien des contacts intercellulaires et intermicrovillositaires. D'autre part nos résultats montrent qu'après exposition à des cytokines inflammatoires, *Sbs* est capable de réarranger plus efficacement les jonctions adhérentes et les microvillosités de la BB pour reformer une monocouche étanche de cellules intestinales. Par ces résultats, nous révélons pour la première fois un impact plus global de *Sb* sur la préservation de l'architecture et de la fonctionnalité entérocytaire dans un contexte préventif, mais aussi curatif.

**Mots clés :** MUCDHL, IMAC, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, probiotique, barrière épithéliale intestinale.

### 3.

## Effets pro-carcinogènes des *E. coli* producteurs de colibactine dans le colon :

### Implication de la sérine

Amandine Devaux<sup>1</sup>, Romain Villéger<sup>1</sup>, Binta Diémé<sup>2</sup>, Marie Lagrée<sup>2</sup>, Gwenaëlle Roche<sup>1</sup>, Nicolas Barnich<sup>1</sup>, Cyril Jousse<sup>2</sup>, Mathilde Bonnet<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> M2iSH, U1071 Université Clermont Auvergne/Inserm/USC-INRA 2018, Clermont-Ferrand, France.

<sup>2</sup> Plateforme d'Exploration du Métabolisme MetaboHUB Clermont, Université Clermont Auvergne/INRA, Clermont-Ferrand, France.

**Introduction:** Le colon des patients atteints de cancer colorectal (CCR) est anormalement colonisée par les *Escherichia coli* producteurs de colibactine (CoPEC). Les mécanismes pro-carcinogènes des CoPEC sont en cours d'étude. Par une approche de métabolomique non dirigée, nous avons montré une reprogrammation du métabolisme des cellules épithéliales intestinales infectées par les CoPEC, conduisant à une diminution de la sérine. L'objectif est de déterminer le rôle de la L-sérine dans la virulence des CoPEC.

**Matériel et Méthodes :** La régulation des opérons « sérine » a été étudiée par qRT-PCR après infection de cellules épithéliales intestinales humaines T84 par la souche CoPEC de référence 11G5. L'impact d'un régime alimentaire déplété en sérine/glycine sur la persistance, les effets génotoxiques des CoPEC (marquage  $\gamma$ H2Ax) et le développement tumoral a été étudié dans deux modèles murins de CCR : un spontané (APC<sup>min/+</sup>) et un de greffe sous-cutanée (MC38).

**Résultats :** Nous avons montré *in vitro* que la souche 11G5 utiliserait la sérine des cellules épithéliales lors de l'infection *via* l'activation de l'opéron bactérien d'utilisation de la sérine, permettant à cette souche d'acquérir un avantage de croissance. Chez les souris APC<sup>min/+</sup>, le régime déplété en sérine/glycine conduit à une diminution précoce et transitoire de la colonisation bactérienne associée à une diminution des effets génotoxiques des CoPEC. Le potentiel pro-carcinogène des CoPEC sur les tumeurs MC38 est significativement plus faible avec le régime déplété qu'avec le régime contrôle. La sérine semblerait jouer un rôle sur les effets pro-carcinogènes à distance des CoPEC.

**Discussion:** Ce travail précise les mécanismes d'action des CoPEC dans le CCR et pourrait identifier de nouvelles cibles pour améliorer la prise en charge des patients.

**Mots clés :** CCR, génotoxine, serine, *Escherichia coli*, CoPEC

#### 4.

### **Rôle essentiel des cellules tuft dans l'initiation de la dysbiose et de l'inflammation intestinales suite à des défauts des cellules de Paneth**

Nathalie Coutry, Julie Nguyen, Salima Soualhi, François Gerbe, Victoria Meslier, Valérie Dardalhon, Mathieu Almeida, Benoit Quinquis, Florence Thirion, Fabien Herbert, Imène Gasmi, Ali Lamrani, Alicia Giordano, Pierre Cesses, Laure Garnier, Steeve Thirard, Denis Greuet, Chantal Cazevieille, Florence Bernex, Douglas Winton, Ichiro Matsumoto, Hervé M. Blottière, Naomi Taylor et Philippe Jay.

Institut de Génomique Fonctionnelle, 141 Rue de la Cardonille, 34000 Montpellier.

Un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, sous-tend le développement de diverses pathologies du système digestif, mais aussi de désordres métaboliques ou psychiatriques. Les cellules de Paneth jouent un rôle majeur dans la régulation de la composition du microbiote. Des défauts de ces cellules, observés chez les patients MICI et les patients obèses, sont associés à la mise en place d'une dysbiose, elle-même liée à la pathologie. Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'initiation de la dysbiose suite aux défauts des cellules de Paneth sont encore mal compris et restent à identifier.

A l'aide de différents modèles murins, nous montrons que l'initiation de la dysbiose met en jeu un mécanisme se déroulant en trois étapes. Des défauts initiaux des cellules de Paneth provoquent des altérations modérées du microbiote et une amplification des espèces bactériennes qui produisent du succinate. Les cellules tuft, qui expriment spécifiquement le récepteur au succinate, sont alors activées et induisent une réponse immunitaire de type 2 qui, en retour, aggrave les défauts des cellules de Paneth et provoque une dysbiose et une inflammation chronique.

Cette étude révèle une nouvelle fonction des cellules tuft comme promotrices de la dysbiose consécutive à des altérations des cellules de Paneth. De plus, elle démontre le rôle essentiel des cellules de Paneth dans le maintien de la balance du microbiote afin d'éviter l'activation inadéquate des cellules tuft et le développement d'une dysbiose délétère.

**Mots clés** : dysbiose intestinale, inflammation, cellules tuft, cellules de Paneth, peptides antimicrobiens



## 5. Implication d'un composant de l'inflammasome des cellules tumorales, NLRC5, dans la modulation de la réponse immunitaire T dans le cancer colorectal

Mathilde Deiber, Cécile Deleine, Kathleen Ducoin, Nadine Gervois-Segain, Anne Jarry. INSERM UMR1302/ INCIT, IRS 2, 22 Bd Benoni Goullin, 44200 Nantes

Dans le cancer colorectal (CCR), une réponse immunitaire adaptative de type Th1/Tc1, induite par les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs), a un impact pronostique favorable. Cette réponse est régulée par des interactions bidirectionnelles entre TILs et cellules tumorales, complexes et mal connues. L'équipe a montré récemment la capacité des cellules cancéreuses coliques à moduler la réponse Th1/Tc1, *via* une plateforme de l'immunité innée, l'inflammasome (axe caspase-1/IL-18), fonctionnel dans 70% des CCRs. De plus, des analyses transcriptomiques ont suggéré l'implication d'un de ses composants, NLRC5 (NOD-like receptor Family CARD Domain Containing 5), dans la modulation de cette réponse T.

L'objectif de cette étude était de déterminer si NLRC5, par son rôle connu de transactivateur des molécules de la machinerie de présentation antigénique telles que le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), pouvait influencer la réponse immunitaire T potentiellement anti-tumorale dans les CCRs.

Pour cela, nous avons établi des lignées cancéreuses coliques humaines surexprimant NLRC5 de manière stable au niveau ARNm (qPCR) et protéique, avec une localisation à la fois cytoplasmique et nucléaire (immunoblot sur fractions subcellulaires, immunofluorescence). Puis, nous avons recherché dans un modèle de co-culture, l'effet de la surexpression de NLRC5 par les cellules cancéreuses sur la fonctionnalité de TILs isolés à partir de fragments de tumeur et triés CD8<sup>+</sup>. Nos résultats montrent qu'une surexpression de NLRC5 dans les cellules cancéreuses coliques renforce l'activité cytotoxique des TILs (réponse cytokinique, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  et dégranulation, CD107a, mesurées par cytométrie en flux) *via* une surexpression du CMH-I par les cellules cancéreuses. Ces résultats soulignent l'importance des interactions entre immunité innée et adaptative dans la modulation de la réponse T et suggèrent que l'expression de NLRC5 dans les cellules cancéreuses pourrait constituer un biomarqueur prédictif supplémentaire d'une immunité pré-existante dans les CCRs.

**Mots clés :** cancer colorectal, inflammasome, NLRC5, lymphocytes T infiltrant la tumeur, immunosurveillance

Cette étude est soutenue par la Ligue contre le Cancer (CD44, 22, 53 et équipe labellisée LCC).

6.

## Faecal miRNAs are mediators of host-microbiota interactions and key regulators of intestinal permeability and inflammation

CASADO-BEDMAR Maite<sup>1</sup>, ROY Maryline<sup>1</sup>, HUGOT Jean-Pierre<sup>1</sup>,  
CHASSAING Benoit<sup>2</sup>, VIENNOIS Emilie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U1149, Center of Research on Inflammation, Université Paris-Cité, 16 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

<sup>2</sup>INSERM U1016, team Mucosal microbiota in chronic inflammatory diseases, CNRS UMR 8104, Université Paris Cité, Paris, France.

**Background:** Recent evidence indicates that intestinal microbiota and faecal microRNAs (miRNAs), secreted by the intestinal epithelium, are both important regulators of intestinal homeostasis, but their interaction and influence on chronic intestinal disorders such as Inflammatory Bowel Diseases (IBD) remain unclear. Here, we aimed to study the impact of colitis-associated miRNAs on intestinal inflammation, permeability and microbiota.

**Methods:** A panel of faecal miRNAs was profiled in IL10<sup>-/-</sup> mice, a model of spontaneous colitis. Faecal miRNAs and microbiota composition were compared between IBD and healthy controls. Identified miRNAs were administered with/out antibiotics to C57BL6 mice. Endogenous miRNAs were inhibited in IL10<sup>-/-</sup> mice administering miRNA-inhibitors. Parameters of inflammation, intestinal epithelial barrier function, as well as the microbiota composition, were analysed.

**Results:** We identified two colitis-associated miRNAs increased both in IL10<sup>-/-</sup> mice and in IBD patients. Notably, the exogenous administration of these two miRNAs was sufficient to increase the intestinal permeability, alter tight junctions, modify the mucus expression, and drive intestinal inflammation. Such effects were directly impacted by the microbiota presence and composition. In IBD patients, strong associations between miRNAs and select microbiota members, such as *F. prausnitzii* and *P. distasonis*, were observed. Importantly, the inhibition of these endogenous miRNAs prevented dysbiosis, intestinal epithelial impairment, and the emergence of severe colitis in IL10<sup>-/-</sup> mice.

**Conclusion:** Overall, our findings identify an inflammatory role played by faecal miRNAs in the gastrointestinal environment, which pathogenic potential appears closely related to the intestinal barrier function and dysbiosis. Hence, the therapeutic manipulation of miRNAs might beneficially alter the microbiota and intestinal inflammation.

**Keywords:** miRNAs, barrier function, inflammation, microbiota, colitis.

## 7.

### **Comparaison des effets anti-inflammatoires de l'infliximab et de l'orexine-A sur la cicatrisation de la muqueuse colique après colite chimio-induite chez la souris**

Anne Blais<sup>1</sup>, Annaïg Lan<sup>1</sup>, François Blachier<sup>1</sup> et Alain Couvineau<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PNCA, INRAE, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Palaiseau, France

<sup>2</sup> INSERM UMR 1149/Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), Faculté de médecine X. Bichat, Université Paris Cité, France

**Introduction** : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont caractérisées par une succession d'épisodes inflammatoires entrecoupée de périodes de rémission de durée variable. Le contrôle de ces maladies est largement basé sur l'utilisation de molécules pharmacologiques. Dans ce contexte, le but de l'étude est de comparer dans un modèle de colite chimio-induite par le dextran sulfate sous forme sodique (DSS), l'efficacité d'une biothérapie par l'anti-TNF $\alpha$  infliximab (IFX) à celle des orexines (OxA). De plus, un groupe avec traitement adjuvant composé d'un mélange d'acides aminés (AA), pouvant favoriser la cicatrisation de la muqueuse colique a également été inclus.

**Matériel et Méthodes** : Des souris C57BL/6 ont reçues pendant 5 jours dans l'eau de boisson du DSS à 3,5%, afin d'induire une poussée inflammatoire modérée. La poussée inflammatoire étant maximale à J 7, les animaux ont reçu leur traitement à partir de J 7 pendant 5 jours. L'IFX et les OxA ont été administrés par injection intrapéritonéale et les AA par gavage.

**Résultats** : Le DSS induit une perte de poids liée à une réduction de la prise alimentaire associée à la diminution de la masse maigre et de la masse grasse. Après 5 jours de traitement les AA, IFX ou OxA sont capables de réduire la perte de masse maigre. Le traitement OxA+AA a tendance à mieux restaurer le poids initial des souris. Le traitement avec les OxA diminue l'inflammation (activité myéloperoxydase colique, concentrations circulantes de lipopolysaccharide-binding protein, IL-6 et TNF $\alpha$  ; expression génique colique de cytokines) avec la même efficacité que celle de l'IFX, tandis que les AA seuls ou en traitement adjuvant, ont peu d'effet. De plus, OxA et IFX favorisent la cicatrisation de la muqueuse en restaurant de façon similaire l'expression de marqueurs épithéliaux.

**Discussion** : Cette étude démontre que le pouvoir anti-inflammatoire des Oxa est comparable celui de l'anti-TNF $\alpha$  IFX et suggère que le traitement aux Oxa pourrait constituer une thérapie prometteuse en remplacement des biothérapies anti-TNF $\alpha$ .

**Mots clés** : Inflammation, modèles souris, infliximab, orexines, acides aminés

8.

Faecal microbial transplantation to reduce radiation-induced colonic epithelial damages:  
application to Pelvic Radiation disease

Mallia Geiger<sup>1</sup>, Mathieu Almeida<sup>2</sup>, Oscar Gitton-Quent<sup>2</sup>, Jean-Marc Chatel<sup>3</sup>, Fabien Milliat<sup>1</sup>,  
Alexandra Sémont<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)/PSE-SANTE/SERAMRD/LRMed, Fontenay  
aux Roses, France, <sup>2</sup>Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et  
l'environnement (INRAE)/MetaGenoPolis (MGP)/US1367, Jouy en Josas, <sup>3</sup> Institut National de  
Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'environnement (INRAE)/MICALIS/Jouy en Josas

IRSN : 31, avenue de la division Leclerc, 92260, Fontenay-aux-roses.

**Introduction:** Radiotherapy accounts for 60% of pelvic area cancer therapeutic strategies. Irradiation consequences in tissues surrounding the tumour can appear several years after radiotherapy. This has been described in 2010 as a new pathology: the "Pelvic Radiation Disease". In the laboratory, the aim is to develop new therapeutic strategies to decrease radiotherapy-induced tissue toxicity. Prospective clinical data demonstrated that during and after pelvic radiotherapy, microbiota dysbiosis is consistently associated with intestinal complications. Recent experimental data showed that gut microbiome-metabolome network play a crucial role in substantial protection against radiation-induced toxicity. Our aim is to demonstrate using a relevant preclinical model that irradiation leads to modifications of the intestinal ecosystem which in fine is responsible for the evolution of lesions.

**Material and methods:** We developed appropriate localized irradiation model using fractionated doses (quite similar to clinic procedure) to obtain radiation protocols that induce moderate or severe epithelial damages. In collaboration with the Institute of national research on agronomy and environment, we analysed temporal dynamic of (i) dysbiosis assessing faecal microbiota (Shot Gun metagenomic sequencing, diversity using Chao,1, Shannon and PCoA analysis) and metabolome (MS-based analytical methods) and (ii) host immune response by immunostaining.

**Results:** We observed a dose-dependent effect in all measured parameters: microbiota, metabolome, inflammation and lesions. Concerning microbiota, we reported a decrease of its diversity with potential resilience ability only for radiation protocol inducing moderate epithelial lesions.

**Conclusions and perspectives:** The next step will be to integrate all the data set using functional statistical tools and build an original ecosystem model. The finality would be to identify biomarkers that can predict, depending on the radiation dose, (i) temporal dynamics and (ii) severity (resilience ability or not) of radiation-induced toxicity into colonic ecosystem. This study is of primary clinical interest for the care of patients suffering from PRD.

Keyword : Pelvic radiotherapy, colic ecosystem, gut microbiota, symbiosis, dysbiosis

9.

## Effets de *Lactobacillus* spp. sur la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori*

Marine Jauvain, Emilie Bessède

U1312 - BRIC | Inserm | Université de Bordeaux - Team 4 « *Helicobacter* -Associated digestive cancers, cancer stem cells and therapeutic strategies »

Site Carreire | Bat 2B | RDC zone nord, 146 rue Léo Saignat | 33076 Bordeaux

La bactérie *Helicobacter pylori* infecte la moitié de la population mondiale mais seulement 1% des patients atteints vont développer un adénocarcinome gastrique. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont la survenue est influencée par plusieurs facteurs infectieux, génétiques et environnementaux dont fait partie le microbiote digestif. Les bactéries lactiques appartiennent au microbiote humain et il a été démontré que certaines espèces de *Lactobacillus* agissent contre l'inflammation induite par *H. pylori*, cependant, l'effet de *Lactobacillus* spp. sur la carcinogénèse liée à *H. pylori* n'a pas encore été étudié.

L'objectif de cette étude était d'examiner les effets de souches de probiotiques sur la transition épithéliomésenchymateuse et l'inflammation induite par *H. pylori*. Un modèle de coculture a été utilisé avec des cellules infectées par des souches de *H. pylori* et de *Lactobacillus* spp. De manière intéressante, les *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus rhamnosus* ont induit une diminution significative des cellules présentant le phénotype « Humming bird » induit par *H. pylori* qui est un reflet de la transition épithéliomésenchymateuse. *L. gasseri* et *L. rhamnosus* ont également diminué le nombre de tumeursphères formées en présence de *H. pylori*. La production d'IL-8 était également diminuée en présence de ces deux souches bactériennes.

Ces résultats préliminaires ont montré que *L. rhamnosus* et *L. gasseri* pourraient avoir un impact sur la carcinogénèse induite par l'infection par *H. pylori*.

**Mot clés** : *Lactobacillus* spp. ; *Helicobacter pylori* ; probiotique ; transition épithéliomésenchymateuse ; coculture

10.

## **L'enzyme de synthèse de la sérine PHGDH et la phosphatidyl-inositol kinase PI3K $\alpha$ favorisent le potentiel de régénération du pancréas sous stress nutritif**

Cayron C1,2, Bozoglou D1,2, Villard A1,2, Reyes-Castellano G, Therville N1,2, Baer R1,2, Arcucci S1,2, Tosolini M1, Pont F1, Dina Ferreira Da Mota4, Basset C1,2,3, Carrier A4, Pierre F5, Dufresne M1,2, Guillermet-Guibert J1,2.

1) INSERM U1037, CRCT, Université Paul Sabatier, Toulouse; 2) Laboratoire d'Excellence TouCAN, 3) Service d'Anatomo-Pathologie, IUCT-O, Toulouse, 4) CRCM, Marseille, France, 5) TOXALIM Inrae, Toulouse, France.

**Introduction** Les événements moléculaires sous-jacents à la régénération tissulaire empêchant l'initiation du cancer du pancréas (PDAC) ne sont pas suffisamment compris. Ces processus cellulaires sont exacerbés dans des conditions pathologiques à risque de favoriser le développement du PDAC. Dans ces conditions de stress, les cellules acineuses pancréatiques sont capables à la fois de se transdifférencier en cellules canalaire mais également de proliférer pour régénérer le pancréas. En outre, l'inflammation et l'alimentation enrichie en viande rouge sont des facteurs de risque d'initiation du PDAC.

**Matériel et Méthodes** En utilisant des données transcriptomiques d'échantillons humains à risque de développer un PDAC (pancréatites), nous identifions les voies sélectivement activées. Ces données sont validées dans divers modèles expérimentaux de pancréatite et chez des animaux ayant consommé un régime riche en viande rouge. L'implication de PI3K $\alpha$  est démontrée par l'utilisation de modèles génétiquement modifiés.

**Résultats** PHGDH, une enzyme responsable de la synthèse de la sérine, est surexprimée dans la pancréatite. Cette surexpression est associée à une activation différentielle de la voie PI3K. Une alimentation riche en viande rouge, facteur de risque de PDAC d'étiologie jusqu'ici inconnue, conduit aussi à une expression accrue de PHGDH et à l'activation de PI3K. Enfin, cette augmentation de la voie PI3K généralement connue pour augmenter la prolifération cellulaire est dans ce cas associée à une diminution des marqueurs de prolifération. *In vitro*, *ex vivo* et *in vivo*, l'inhibition pharmacologique et génétique des deux voies PHGDH et PI3K augmente le potentiel de régénération des cellules acineuses stressées. Le mécanisme d'action est lié au contrôle de l'activité mitochondriale et de la détoxification des ROS.

**Discussion** Soumises à des stress nutritifs, les cellules acineuses pancréatiques augmentent leur activité PHGDH et PI3K $\alpha$ , ce qui réduit leur régénération. Nos données ouvrent la voie à l'utilisation d'inhibiteurs de PI3K $\alpha$  comme promoteur de la régénération du pancréas et comme médicament préventif de l'initiation du cancer du pancréas.

**Mots clés** : cancer du pancréas, facteurs de risque, initiation du cancer, métabolisme, PI3K

## Conférence N°1

### Immunogénicité des cancers colorectaux : aspects fondamentaux et implications cliniques

#### **Pr. Franck Pagès (MD, PHD)**

Service d'immunologie biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris  
Université Paris Cité - INSERM eq 15\_ UMRS 1138, centre de recherche des Cordeliers, Paris.

L'histoire naturelle du cancer implique des interactions dynamiques entre la tumeur et les mécanismes de défense de l'hôte. La composante immunitaire intra- et péri-tumorale se caractérise par un infiltrat cellulaire de qualité et d'intensité variable au sein des glandes tumorales, de son stroma, ainsi que dans la marge d'invasion de la tumeur et dans les structures lymphoïdes tertiaires nouvellement formées (TLS) observées dans le lit tumoral et/ou à son voisinage immédiat. Dès 1986, Jass JR et al. démontrait que l'évaluation semi-quantitative de la densité lymphocytaire dans le front d'invasion des tumeurs rectales, était un facteur pronostique indépendant de la classification TNM. Quatre décennies ont été nécessaires pour obtenir la première recommandation par les instances internationales de l'utilisation en pratique clinique d'un test immunitaire standardisé, l'Immunoscore" (IS), que nous avons développé, pour la quantification de la composante immunitaire des tumeurs du colon, afin d'améliorer la prédiction pronostique des patients. Ces tests immunitaires ont également un potentiel intérêt pour la prédiction de réponse aux traitements, en particulier pour les immunothérapies. Seuls à ce jour sont traités par immunothérapie les cancers colorectaux métastatiques présentant une anomalie du système de réparation des mésappariements (dMMR). L'objectif actuel est d'entendre ces prescriptions au cancers localisés et aux cancers majoritaires ne présentant pas d'anomalie du système de réparation (pMMR). Une meilleure connaissance des mécanismes d'échappement tumoral et la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs devraient permettre de progresser dans cette voie.

**Mots clefs** : Immunité anti-tumorale ; immunoscore ; biomarqueur ; immunothérapie

11.

## **Adaptations intestinales et prise alimentaire dans un modèle murin de syndrome de grêle court traités ou non par un analogue du GLP-2**

**A Garrigues<sup>1\*</sup>**, S Fourati<sup>1,2</sup>, D Atger<sup>1</sup>, B De Dreuille<sup>1</sup>, L Ribeiro Parenti<sup>1,3</sup>, F Joly<sup>1,4</sup>, M Le Gall<sup>1</sup>, A Bado<sup>1</sup>, J Le Beyec<sup>1,2</sup>

(1) INSERM UMR1149, Paris, France

(2) Service de Biochimie Endocrinienne-DMU BioGen, Pitié Salpêtrière APHP-6 Sorbonne Université

(3) Service

(4) Service de gastro-entérologie, mici et assistance nutritive, Hôpital Beaujon APHP, Clichy, France

**Centre de Recherche sur l'Inflammation (équipe PIMS, UMR1149)  
16 rue Henri Huchard, 75018 Paris**

Le syndrome de grêle court (SGC) résulte d'une résection étendue de l'intestin. Des adaptations (hyperphagie, dysbiose, hyperplasie intestinale...) sont observées chez les patients SGC. Le Téduglutide, analogue du GLP-2 avec un puissant effet intestino-trophique, est utilisé comme traitement. Nous analysons, dans notre modèle murin de SGC, la cinétique des adaptations et le rôle du GLP-2.

Des rats mâles Wistar avec résection étendue de l'intestin grêle, du caecum et colectomie partielle (SGC, n=8) ou transection intestinale (Sham, n=6) ont été suivis pendant 7 ou 21 jours. Un groupe de 8 rats SGC a aussi été traité 21 jours par injection quotidienne de Téduglutide (SGC-Ted). Nous avons mesuré leur poids et prise alimentaire. Les jéjunum et colon ont été fixés à J7 et/ou J21 pour analyses morphométriques. L'analyse par RT-qPCR des ARNm et des dosages d'entérohormones (PYY, GLP-1...) ont été réalisés. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$ esm et analysés par des tests non paramétriques.

Les rats SGC perdent du poids et se stabilisent jusque J7, puis reprennent du poids jusque J21. Leur prise alimentaire, qui augmente dès J7, est inversement corrélée aux modifications de poids. Nous confirmons la mise en place dès J7 d'une hyperplasie colique accompagnée d'une augmentation de production de PYY et GLP-1/2, puis jéjunale qui devient significative à J21. Le traitement par le Téduglutide améliore la reprise de poids et l'élongation de l'intestin grêle sans modifier la prise alimentaire.

L'apparition de l'hyperphagie chez les rats SGC serait secondaire à leur perte de poids. L'accroissement de la surface jéjunale, et donc d'absorption, pourrait être secondaire à l'hyperplasie colique et à l'augmentation de GLP-2 endogène. Le traitement Téduglutide utilisé a amélioré la reprise de poids des rats SGC associée à l'élongation de l'intestin, sans effet significatif sur l'hyperplasie jéjunale.

**Mots clés : Syndrome de grêle court, Adaptations intestinales, GLP-2**



## 12.

### **La réduction de la biogénèse mitochondriale des cellules épithéliales intestinales induite par la consommation de lipides alimentaires en excès est associée à une augmentation de la prolifération épithéliale et de la perméabilité intestinales chez la souris**

Thomas Guerbette<sup>1</sup>, Vincent Ciesielski<sup>2,5</sup>, Manon Brien<sup>1</sup>, Daniel Catheline<sup>2</sup>, Roselyne Viel<sup>3</sup>, Mégane Bostoën<sup>1</sup>, Jean-Baptiste Perrin<sup>1</sup>, Vincent Rioux<sup>1,2</sup>, Agnès Burel<sup>4</sup>, Régis Janvier<sup>1</sup>, Annaïg Lan<sup>1,3\*</sup>, Gaëlle Boudry<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institut Numecan, INRAE, INSERM, Univ Rennes 1, Rennes, France

<sup>2</sup>Institut Agro, Univ Rennes 1, INRAE, INSERM, NuMeCan, Rennes, France

<sup>3</sup>Plateforme H2P2, Univ Rennes 1, Rennes, France

<sup>4</sup>Plateforme MRic, BIOSIT, Rennes, France

<sup>5</sup>UMR PNCA, AgroParisTech, INRAE, Université Paris-Saclay, Paris, France

\*Contributions égales

**Laboratoire :** Institut NuMeCan, 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes

#### **Introduction**

La fonction mitochondriale des cellules épithéliales intestinales (CEI) joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie intestinale et pourrait être altérée par des changements du métabolisme lipidique des CEI, décrits dans l'obésité. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la consommation d'un régime obésogène modifie la fonction mitochondriale des CEI et l'homéostasie jéjunale chez la souris.

#### **Matériel et méthodes**

Des souris ont été nourries avec un régime contrôle (CTRL) ou un régime obésogène (DIO) pendant 22 semaines puis les CEI de jéjunum ont été isolées.

#### **Résultats**

Le métabolisme lipidique des CEI était modifié chez les souris DIO au profit d'un stockage des triglycérides sous forme de gouttelettes lipidiques. La respiration basale des CEI des souris DIO était diminuée de moitié par rapport aux CTRL, en association avec une moindre expression des complexes de la chaîne de respiration mitochondriale et une division par deux du nombre de mitochondries par CEI. Une diminution de l'expression de gènes régulant la dynamique mitochondriale était également observée. La prolifération des CEI était augmentée, comme la conductance jéjunale et l'expression de la claudine permissive *Cldn2*. *In vitro*, l'accumulation de triglycérides intracellulaires précède la diminution de la respiration basale et l'augmentation de perméabilité intestinale.

#### **Discussion**

Ces résultats indiquent que la biogénèse mitochondriale des CEI est diminuée par la consommation d'un régime obésogène et participerait à la perte de l'homéostasie épithéliale, via une prolifération accrue des CEI, une augmentation du nombre de cellules immatures et de l'expression de *Cldn2*, contribuant à l'augmentation de perméabilité intestinale.

**Mots-clés :** Obésité – Intestin – Mitochondrie – Lipides - Métabolisme

13.

La perte du gène candidat à l'autisme CHD8 perturbe le développement de la crête neurale et l'équilibre homéostatique intestinal

Gaëlle Hayot\*, Mathieu Massonot\*, Céline Keime, Elodie Faure, Christelle Golzio

IGBMC (Equipe C.Golzio), 1 Rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden

Les personnes avec des mutations dans le gène CHD8 présentent communément des troubles gastro-intestinaux, mais les mécanismes sous-jacents sont encore peu étudiés. Ici, en utilisant une lignée de poisson zèbre mutante stable *chd8* constitutive, nous avons démontré que la perte du gène conduit à un nombre réduit de cellules de la crête neurale vagale (CCN), de progéniteurs neuraux et gliaux entériques, émigrant du tube neural, et que leur capacité de migration précoce était altérée. À des stades ultérieurs, bien que la colonisation intestinale par les CCN soit complète, nous avons constaté une diminution du nombre de cellules entérochromaffines productrices de sérotonine et de neurones sérotoninergiques dérivés des CCN, ce qui suggère une hyposérotinémie intestinale en l'absence de *chd8*. En outre, les analyses transcriptomiques ont révélé une expression altérée des récepteurs et enzymes clés dans les voies de signalisation de la sérotonine et de l'acétylcholine. L'examen des tissus des mutants *chd8* a révélé un épithélium intestinal plus fin accompagné d'une accumulation de neutrophiles et d'une diminution du nombre de cellules caliciformes et d'éosinophiles. Enfin, le séquençage en cellules uniques d'intestins entiers a montré une perturbation globale de l'équilibre immunitaire avec une expression perturbée des interleukines inflammatoires et des changements dans les groupes de cellules immunitaires. Nos résultats proposent un lien de causalité entre *chd8*, le développement des CCN, l'homéostasie intestinale et les troubles gastro-intestinaux associés à l'autisme.

Autisme, poisson zèbre, CHD8, troubles gastro-intestinaux, homéostasie immunitaire

14.

Le récepteur intestinal de l'insuline : un nouveau garant de la fonction barrière ?

Florian Sicherre, Dalale Gueddouri, Michèle Cauzac, Muriel Quaranta, Audrey Ferrand, Gaëlle Boudry, Matthieu Rouland, Agnès Lehuen, Catherine Postic, Anne-Françoise Burnol, Sandra Guilmeau

Institut Cochin – INSERM U1016 – 24 rue du faubourg saint Jacques, 75014 Paris

Département “Endocrinologie Métabolisme & Diabète”

Equipe “Signalisation de l'insuline et du glucose & glucotoxicité”

Bien que l'hyper-perméabilité intestinale et la translocation systémique concomitante d'endotoxines bactériennes aient été proposées comme un des facteurs participant à l'inflammation chronique de bas grade qui accompagne l'obésité et le diabète de type 2 (DT2), les mécanismes moléculaires à l'origine des défauts d'intégrité épithéliale lors de la cascade « diabésité » demeurent mal compris. Dans ce contexte, nous montrons qu'indépendamment de l'hyperglycémie et de l'adiposité, la perte inductible du récepteur de l'insuline (IR) dans l'épithélium intestinal (souris IR<sup>AGUT</sup>) suffit à augmenter la perméabilité intestinale transcellulaire, sans conduire à une inflammation locale. De façon intéressante, ceci est corrélé *in vivo* à une diminution rapide et prolongée de la fonction antimicrobienne des cellules de Paneth, à l'apparition d'une dysbiose caractérisée par une proportion accrue de Protéobactéries et à une sensibilité plus marquée des souris IR<sup>AGUT</sup> aux infections par des entéropathogènes. Par ailleurs, la perte intestinale de IR conduit à une altération rapide et transitoire de l'homéostasie des cellules souches intestinales (CSI). Celle-ci est illustrée *in vitro* par une survie réduite des organoïdes IR<sup>AGUT</sup> et une susceptibilité accrue à l'irradiation et, *in vivo* à un défaut de régénération épithéliale au cours d'une colite inflammatoire. En conclusion, l'ensemble de nos résultats révèlent que l'insuline, via son récepteur épithélial, exerce un rôle protecteur local dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Ainsi, l'altération de la sensibilité intestinale à l'insuline *per se* pourrait constituer un mécanisme clé dans le développement et/ou la perpétuation de l'endotoxémie métabolique au cours l'obésité et du DT2.

Mots clés : Insuline – Intestin – Hyperperméabilité – Cellules souches - Organoïdes

## Conférence N°2

### **Cartographie moléculaire de la différenciation des cellules entéroendocrines dans un modèle d'organoïdes intestinaux humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites**

Jimenez S.<sup>1-4</sup>, Blot F.<sup>1-4</sup>, Meunier A.<sup>1-4</sup>, Ghimire S.<sup>1-4</sup>, Giethlen C.<sup>1-4</sup>, Schreiber V.<sup>1-4</sup>, Molina N.<sup>1-4</sup>, Mahé M.<sup>5-7</sup>, De Arcangelis A.<sup>1-4</sup> et Gradwohl G.<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France.

<sup>2</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1258, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France.

<sup>3</sup>Centre National de Recherche Scientifique (CNRS) UMR7104, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France.

<sup>4</sup>Université de Strasbourg, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France.

<sup>5</sup>Nantes Université, CHU Nantes, Inserm, TENS, The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disease, IMAD, Nantes, France.

<sup>6</sup>Department of Pediatric and Thoracic Surgery, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA.

**Introduction :** Dans l'intestin, les cellules entéroendocrines (CEE) constituent une population hétérogène de cellules rares, dispersées dans l'épithélium, sécrétant une multitude d'hormones contrôlant divers aspects de la digestion et du métabolisme énergétique. Notre laboratoire cherche à établir les mécanismes à l'origine de la formation et de la diversité des CEE, à comprendre comment ces cellules participent au maintien de l'homéostasie énergétique, et comment leur dérégulation peut conduire à des pathologies métaboliques. Les diverses CEE se différencient à partir de progéniteurs issus des cellules souches intestinales exprimant le facteur de transcription (FT) Neurogenin 3 (Neurog3).

**Matériel et Méthodes :** Afin d'identifier les réseaux de gènes et les cascades de régulations transcriptionnelles à l'origine de la spécification des différents sous-types entéroendocrines chez l'Homme, nous avons utilisé des approches d'analyse du transcriptome de cellules uniques (sc-RNA-seq) menées sur des organoïdes intestinaux humains (HIOs), modèle reproduisant *in vitro* le développement de la muqueuse intestinale. Nous avons dérivé des HIOs à partir d'une lignée de cellules souches pluripotentes induites modifiée par la technologie CRISPR/Cas9, où le rapporteur fluorescent Venus permet d'isoler et de suivre les progéniteurs Neurog3+ et leurs descendants, les CEE hormones+. Des « tHIOs » ont également été générés à partir de HIOs transplantés sous la capsule rénale de souris immunodéficientes, afin d'augmenter la maturité et la diversité des CEE.

**Résultats / Discussion :** Les analyses scRNA-Seq des HIOs et des tHIOs, couplées à « FateCompass »<sup>(1)</sup>, une nouvelle méthode informatique d'identification des facteurs de transcription lignages-spécifiques au cours du processus de différenciation, nous ont permis d'établir une cartographie moléculaire des CEE chez l'Homme dont je présenterai les principaux résultats.

(1) Jiménez S. et al., bioRxiv preprint, 2022 - <https://doi.org/10.1101/2022.04.01.486696>

**Mots clés :** Cellules entéroendocrines, Neurogenin3, spécification/destinée cellulaire, cartographie moléculaire, organoïdes intestinaux humains (HIOs)

## 15.

### Imagerie FF-OCT pour la caractérisation structurelle et fonctionnelle des organoïdes intestinaux.

**Killian Hillion<sup>1</sup>, Yevgeniya Simon<sup>1</sup>, Lisa Brossard<sup>1</sup>, Tony Durand<sup>1</sup>, Michel Neunlist<sup>1</sup>, Maxime M. Mahe<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Inserm UMR 1235 - TENS, Université de Nantes, Inserm, 1 Rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France

<sup>2</sup>Division of Pediatric General and Thoracic Surgery, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

Mots Clés : Organoïdes ; Imagerie ; FF-OCT ;

**Introduction** : La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technique qui utilise une onde lumineuse pour capturer des images tridimensionnelles d'un matériau qui diffuse la lumière. Une configuration spécifique appelée Full-Field-OCT (FF-OCT) est actuellement utilisée comme méthode non invasive pour caractériser des échantillons biologiques sans avoir recours à l'immunomarquage. Ici, nous avons examiné si la FF-OCT pourrait être utilisée pour caractériser les organoïdes épithéliaux intestinaux.

**Méthodes** : Des organoïdes intestinaux adultes ont été générés en isolant des cryptes de jéjunum et de côlon de souris C56BL/6. Les organoïdes ont été cultivés pendant 6 jours et ont été imagés par FF-OCT. L'imagerie FF-OCT et l'acquisition dynamique ont été réalisées et comparées à la structure des organoïdes immuno- marqué. Enfin, un test de sécrétions induite par la forskoline a été réalisé et imagé au microscope FF-OCT pour évaluer la fonction épithéliale des organoïdes intestinaux.

**Résultats** : La modalité FF-OCT a permis de visualiser l'épithélium et la lumière des organoïdes. L'acquisition classique par FF-OCT a mis en évidence des structures typiquement apicales de l'épithéliums jéjunal et colique. Une imagerie dynamique supplémentaire a démontré la présence de contenu luminal avec des propriétés d'imagerie définies. Enfin, les tests de sécrétions ont confirmé la présence de mouvements de fluides intraluminaux des organoïdes lors de stimulations par la forskoline.

**Conclusion** : La tomographie par cohérence optique plein champ offre la possibilité de visualiser les organoïdes intestinaux sans marquage. Cette modalité d'imagerie permet la caractérisation structurelle et fonctionnelle des organoïdes. Une analyse plus approfondie des images FF-OCT pourrait nous fournir de nouvelles informations sur les mouvements cellulaires et dynamiques des organoïdes intestinaux.

16.

## Rôle de l'autophagie sur la division cellulaire intestinale et l'intégrité du génome

Caterina Luana Pitasi<sup>a</sup>, Alessia Rubiola<sup>a</sup>, David Cune<sup>a</sup>, Cédric Broussard<sup>a</sup>, Virginie Salnot<sup>a</sup>, Pierre Sohier<sup>a</sup>, Nicolas Minc<sup>b</sup>, Delphine Delacour<sup>b</sup>, Béatrice Romagnolo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Université de Paris, Institut Cochin, INSERM, CNRS, équipe Romagnolo «Auto-renouvellement et tumorigenèse de l'épithélium intestinal », 24 rue du Fb Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Institut Jacques Monod, UMR7592, 15 rue Hélène Brion, 75013 Paris, France

**Introduction:** Les cellules souches intestinales (CSI) ont été décrites à l'origine du cancer colorectal. Il est donc essentiel de mieux connaître les mécanismes qui préservent leur intégrité génomique. Nous avons montré que l'autophagie, une voie de dégradation lysosomale, joue un rôle clé dans la protection des CSI. Son inhibition, via l'inactivation du gène Atg7 dans l'épithélium intestinal, induit l'activation de p53 et la mort des CSI. La double invalidation des gènes Atg7 et p53 dans les cellules épithéliales intestinales favorise la tumorigenèse. Ces découvertes ont révélé la relation causale entre la défaillance de l'autophagie et l'oncogenèse mais les mécanismes restent encore à décrire.

**Matériel et Méthodes:** Nous avons réalisé des études protéomiques des CSI déficientes et proficientes en autophagie. Des analyses par Ingenuity ont révélé l'impact de l'autophagie sur l'organisation moléculaire des fuseaux mitotiques. Nous avons cultivé des organoïdes intestinaux issues des souris Atg7<sup>KO</sup> et Atg7<sup>KO</sup>p53<sup>KO</sup> et généré des organoïdes Atg5<sup>KO</sup>, par une stratégie de CRISPR-Cas9, afin d'étudier l'impact de l'autophagie sur la division cellulaire et l'instabilité génomique.

**Résultats:** Nos analyses protéomiques révèlent que les CSI Atg7<sup>KO</sup> présentent une dérégulation de protéines importantes dans la structure des centrosomes, dans l'attachement des kinétochores et des centromères aux microtubules. Ces données ont été confortées, dans les organoïdes intestinaux déficients en autophagie, par la présence de fuseaux mitotiques déstructurés, multipolaires, associés à des anomalies de la division cellulaire et à la présence de *lagging* chromosomes. Ces défauts sont amplifiés dans les organoïdes Atg7<sup>KO</sup>p53<sup>KO</sup>.

**Discussion:** Ces données montrent que l'autophagie est essentielle pour assurer une division normale des CSI. L'initiation tumorale observée dans les souris Atg7<sup>KO</sup>p53<sup>KO</sup> est certainement liée à l'accumulation de mitoses aberrantes suite à la perte de p53. L'ensemble de nos données soulignent l'importance de l'autophagie et de p53 pour maintenir l'intégrité du génome des CSI.

**Mots clés:** Autophagie, cellules souches intestinales, organoïdes intestinaux, fuseau mitotique, instabilité génomique

17.

## Développement d'un modèle code-barres Rouge-Vert-Bleu (RVB) pour étudier l'hétérogénéité intra-tumorale du cancer colorectal

Léo Claret<sup>1,3</sup>, Louise Thévenoux<sup>3</sup>, Chloé Maigret<sup>3</sup>, Serguei Bodoirat<sup>3</sup>, Sophie Martin<sup>2</sup>, Aurélie Eisenmann<sup>1,3</sup>, Jean-Noël Freund<sup>3</sup> and Michelina Plateroti<sup>3</sup>

1 : IGBMC, 150 Rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

2 : UMR 7021 CNRS, 74 Route du Rhin - 67401 Illkirch, France

3 : Inserm U1113, 3 Avenue Molière - 67200 Strasbourg, France

Nos études précédentes ont mis en évidence les rôles clés du récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes TR $\alpha$ 1 dans le contrôle de la biologie des cellules souches/progénitrices des cryptes intestinales. Les mécanismes impliqués incluent les régulations des voies WNT et NOTCH et ces mêmes régulations sont présentes dans les cancers colorectaux humains (CCR). Plus particulièrement, nous avons observé un patron d'expression de TR $\alpha$ 1 très variable dans les CCR, en accord avec la grande hétérogénéité de ces tumeurs.

Dans le but d'étudier les propriétés des populations cellulaires exprimant différents niveaux de TR $\alpha$ 1, nous avons développé une approche de code-barres fluorescents et génétiques, un outil puissant pour générer aléatoirement des cellules traçables.

Pour cela, nous avons utilisé l'approche LeGO qui permet d'exprimer des combinaisons de protéines fluorescentes mCherry (rouge), Venus (vert) et Cerulean (bleu) dans des sphéroïdes de cellules Caco-2/TC-7 et des tumoroïdes dérivés de patients. Ces modèles RVB permettent d'étudier la nature et le comportement des populations de cellules à code-barres.

Pour valider le modèle, nous avons réalisé des expériences *in vitro* de sphéroïdes en culture et *in vivo* de sphéroïdes xéno greffés chez des souris immunodéprimées. Les sphéroïdes RVB avaient été générés en mélangeant un nombre égal de cellules Caco-2 exprimant différents niveaux de TR $\alpha$ 1 pour analyser les propriétés de chaque clone et les corrélés avec les caractéristiques tumorales. Les premiers résultats obtenus dans les deux modèles *in vitro* et *in vivo*, ont clairement montré une expansion du clone TR $\alpha$ 1-Augmenté.

Afin d'analyser le comportement des clones dans un modèle tumoral humain plus intégré et pertinent, nous réalisons actuellement des expériences sur des tumoroïdes à code-barres RVB dérivés de patients, dans un contexte de niveaux endogènes mais naturellement hétérogènes de TR $\alpha$ 1.

**MOTS-CLES** : hétérogénéité intra-tumorale, lignage cellulaire, TH/TR $\alpha$ 1, cancer colorectal.

18.

## **Ciblage de la voie de signalisation mTORC1 dans les cellules souches cancéreuses gastriques**

Tra Ly Nguyen<sup>1</sup>, Lornella Seeneevassen<sup>1</sup>, Julie Giraud<sup>2</sup>, Anissa Zaafour<sup>1</sup>, Coralie Genevois<sup>1,3</sup>, Elodie Sifré<sup>1</sup>, Nour Nicolas<sup>1</sup>, Lamia Azzi-Martin<sup>1</sup>, Antoine Leperchois<sup>1</sup>, Anne-Aurélié Raymond<sup>4</sup>, Philippe Lehours<sup>1</sup>, Pierre Dubus<sup>1</sup>, David Santamaría<sup>5</sup>, Christine Varon<sup>1</sup>

1) U1312 BoRdeaux Institute of onCology (BRIC) INSERM, équipe 4 "Helicobacter-associated digestive cancers, cancer stem cells and therapeutic strategies", Université de Bordeaux.

2) Immunoconcept – Equipe "Immunology of Cancer and Inflammatory Diseases", Université de Bordeaux

3) Plateforme Vivoptic – TBM Core UAR 3427 - US005, Université de Bordeaux

4) Plateforme Oncoprot - TBM Core UAR 3427 - US005, Université de Bordeaux

5) Salamanca Cancer Research Center (CIC), Espagne

Le cancer gastrique (GC) est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde. Notre équipe a identifié et caractérisé les cellules souches cancéreuses (CSC) à l'origine de la tumorigénèse et de la chimiorésistance dans le GC, dont une sous-population mésenchymateuse exprimant le marqueur de surface CD44v3<sup>+</sup> détectée dans le sang circulant et à l'origine des métastases. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTORC1 est une voie de signalisation importante qui joue un rôle crucial dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire, en condition physiologique et pathologique, et est particulièrement importante dans le cadre du cancer. Nous avons identifié une activation de cette voie dans nos données transcriptomiques et protéomiques des populations CSC et CSC invasives. L'objectif de notre étude est de confirmer le rôle de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTORC1 dans les propriétés tumorigéniques et invasives des GC *in vitro* et *in vivo* en utilisant une combinaison des deux inhibiteurs de cette voie. Nous utilisons des modèles de tumorsphères *in vitro* et des modèles de suivi par bioluminescence de la dissémination métastatique *in vivo* après injection intracardiaque des cellules cancéreuses gastriques. Les résultats obtenus ont montré que le BKM-120 (l'inhibiteur de la protéine PI3K) et la Rapamycine (l'inhibiteur du complexe mTORC1) sont capables d'inhiber la croissance tumorale et la dissémination de différentes sous-populations de CSCs gastriques.

**Mots clés** : Cancer gastrique, cellules souches cancéreuses, PIC3CA mutation, mTORC1.



19.

***Modification du microenvironnement après irradiation localisée du colon :  
identification de voies moléculaires pour optimiser le processus de régénération  
épithéliale***

Martin JESTIN, Claire SQUIBAN, Christelle DEMARQUAY, Mohamedamine  
BENADJAOUD, Fabien MILLIAT, Noëlle MATHIEU

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PSE-  
SANTÉ/SERAMED/LRMed, 31 avenue de la Division Leclerc, F-92260 Fontenay-aux-  
Roses, France

**Introduction** : Les cancers pelviens sont principalement traités par radiothérapie. Son bénéfice est indéniable sur le contrôle tumoral, mais elle peut entraîner des séquelles invalidantes définies comme la "Pelvic Radiation Disease" (PRD). Ce projet vise à étudier le microenvironnement colique post-irradiation et à identifier de nouvelles cibles pour traiter la PRD au niveau colique.

**Matériel et Méthodes** : L'impact de l'irradiation sur le processus régénératif (effet aigu à 2 semaines et effet chronique à 12 semaines) est étudié sur un modèle murin de PRD obtenu après irradiation colorectale de 26Gy par des analyses immunohistochimiques (Ki67/MUC2/ChgA). L'impact du microenvironnement colique irradié sur la prolifération épithéliale a été quantifié par des expériences de coculture associant colonoïdes et cellules stromales. Le remodelage du stroma après irradiation a été caractérisé par des analyses transcriptomiques sur cellule unique.

**Résultats** : L'irradiation dérégule fortement la prolifération et la différenciation épithéliale. Les expériences de coculture mettent en évidence un rôle direct des cellules stromales, notamment irradiées, sur le processus de prolifération par une augmentation significative de la taille des organoïdes. L'analyse transcriptomique a permis d'identifier les populations stromales décrites dans la littérature ainsi qu'une population fibroblastique non caractérisée. Des modifications moléculaires ont également été mises en évidence après irradiation.

**Discussion** : Le microenvironnement stromal joue un rôle important dans le processus de régénération épithélial. La mise en évidence d'une nouvelle population cellulaire, différente des telocytes et des trophocytes, pourrait nous permettre de définir de(s) nouveau(x) facteur(s) important(s) dans le microenvironnement de niche épithélial. De plus, l'identification de voies moléculaires d'intérêt modifiées post-irradiation, pourront être modulées pour réduire les dommages coliques.

- **Mots clés** (5 max) : Radiothérapie – Séquelles radio-induites – Colon –  
Microenvironnement- Régénération épithéliale

20.

## **Tenascin-C orchestrates an immuno-suppressive tumor microenvironment in oral cavity cancer impacting radiotherapy**

Thomas Loustau 1, Caroline Spenlé 1, Thibaud Tranchant 1, Joyce Azzi 2, Hélène Burckel 2, Gilles Riegel 1, Chengbei Li 1, Nathalie Salome 1, Georges Noel 2 and Gertraud Orend 1

*1 Strasbourg University, Inserm U1109, Tumor Microenvironment group, Strasbourg, France*

*2 ICANS, Strasbourg, France*

**Introduction :** Radiotherapy associated with adjuvant immunotherapy represents an important anti-cancer approach in particular for treating patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC). Yet, irradiation can influence the tumor microenvironment thereby generating conditions that may promote tumor relapse. Indeed, ionizing radiation induces inflammation and the expression of the extracellular matrix molecule tenascin-C (TNC) that was proven to promote cancer progression by multiple mechanisms. Nevertheless, the roles of TNC in OSCC and tumor immunity are incompletely understood.

**Methods:** Using a 4NQO-induced oral squamous cell carcinoma (OSCC) model with abundant and absent tenascin-C, we demonstrated that tenascin-C enforced an immune suppressive stroma via CCL21/CCR7 signaling, leading to increased metastatic tumors.

**Results:** Through TLR4, tenascin-C increased expression of CCR7 in CD11c+ myeloid cells. By inducing CCL21 in lymphatic endothelial cells via integrin  $\alpha 4 \beta 1$  and binding to CCL21, tenascin-C immobilized CD11c+ cells in the stroma. Inversion of the lymph node-to-tumor CCL21 gradient, recruitment of T regulatory cells, high expression of anti-inflammatory cytokines and matrix components were hallmarks of the tenascin-C-instructed lymphoid stroma. Ablation of tenascin-C or CCR7 blockade inhibited the immune suppressive stromal properties, reducing tumor growth, progression and metastasis. Conversely, irradiation promoted TNC expression and reinforcement of the immune suppressive stroma mediated by CCL21/CCR7 signaling in 4NQO tumors.

**Discussion:** Thus, targeting TNC and CCR7 could be relevant in human head and neck tumors in order to improve adjuvant immunotherapy following radiotherapy.

**Keywords:** Extracellular matrix, TNC, CCL21/CCR7 signaling, dendritic cells

21.

## **Reticular fibroblasts regulate responses to irradiation in tongue tumors through tenascin-C**

Thibaud Tranchant 1, Joyce Azzi 2, Thomas Loustau 1, Caroline Spenlé 1, Aurelie Hirschler 3 Gilles Riegel 1, Nathalie Salome 1, Christine Carapito 3, Raphael Carapito 4 Georges Noel 2, Hélène Burckel 2, Gertraud Orend 1

1) *Inserm U1109, Tumor Microenvironment group, Strasbourg University, Strasbourg, France*, 2) *ICANS, ICube, UMR 7357, Strasbourg, France*, 3) *IPHC, CNRS, Cronenbourg, France*, 4) *Genomax, Inserm U1109, Strasbourg, France*

**Introduction:** Patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the tongue (oral squamous cell carcinoma, OSCC) are treated with radiotherapy however, patient survival rates are low and morbidity is high. The immune suppressive tumor microenvironment (TME) may be a critical factor and in particular tenascin-C (TNC), a highly abundant extracellular matrix molecules with tumor promoting activities (1). Here, we investigated how irradiation impacts the TME in a 4NQO-induced tongue tumor model and OSCC grafting model focusing on the roles of fibroblastic reticular cells (FRC) which are an important source of TNC in these tumors.

**Methods:** Using a 4NQO-induced oral squamous cell carcinoma (OSCC) model (2), an OSCC13 grafting model (3) as well as a cellular *in vitro* model, we investigated how the TNC expression levels in FRCs impact tumor cell responses *in vivo* and *in vitro* towards 2Gy irradiation by using co-culture, cell derived matrix (CDM) and WT or TNCKO mice together with RNA seq and proteomics analysis.

**Results:** Co-grafting OSCC13 together with FRC enhances tumor growth presumably by enhancing an immune suppressive TME. Exposure of 4NQO-induced OSCC to 2Gy irradiation induced an increase in FRC numbers *in vivo*, elevated TNC levels, an immune suppressive TME and caused less and smaller tumors. However, in TNCKO tumors FRC abundance was not increased and, neither size nor numbers of tumors were reduced in the absence of TNC. These results suggest a role of TNC in counteracting tumor remission by irradiation pointing at FRC as potential players. Indeed, exposing FRC lacking TNC to 2Gy irradiation reveals a decreased response. Ki67 staining of OSCC13 cells seeded on FRC cell derived matrix (CDM) as well as co-culture of the two cell types showed that irradiation reduces tumor cell proliferation when FRC lack TNC, suggesting a protective effect of stromal TNC on cancer cells.

**Discussion:** Irradiation increases the abundance of FRC that protects tumor cells from cell death by a yet unknown mechanism involving TNC. Thus targeting TNC, with our novel MAREMO peptides (4) and TNC specific nanobodies (5) may abolish immune suppression by TNC and thus improve radiotherapy-induced tumor remission.

**Keywords:** Extracellular matrix, tongue OSCC, TNC, FRC, radiotherapy

### **References:**

1. Yilmaz, Loustau et al., 2022, J Cell Sci, 135(18):jcs260244
2. Spenle, Loustau et al., 2020, Cancer Immun Biol 8:1122-1138
3. Spenle, Loustau et al., 2021, Front Immunol 12:636108
4. Loustau et al., 2022, Matrix Biol 108, 20-38
5. Dhaouadi et al., 2021, Front Immunol 12:635166

## Conférence N°3

### **The enterocyte purge: how the *Drosophila* gut epithelial cells vomit to get rid of toxicants**

Samuel LIEGEOIS, Associate Professor  
UPR9022 CNRS, University of Strasbourg, FRANCE

**Introduction:** The innate immune system is known to fight directly against microbes. Our recent work has demonstrated that it can also indirectly act against their virulence factors, mainly secreted toxins.

**Methods:** We are taking advantage of the genetic tools available as well as the ease of the observation of the gut in the *Drosophila* model.

**Results:** In the *Drosophila* gut attacked by pore-forming toxin-secreting bacteria, the apical cytoplasm of enterocytes is extruded into the gut lumen. This response against the toxin is evolutionarily conserved in mice and in human Caco-2 cells. The enterocyte thinning is followed by a recovery of the cell shape. We also showed that a first challenge prevents thinning to occur in the next 5-7 days upon a secondary challenge with bacteria, a phenomenon we call priming. We have identified genes that are required specifically for thinning, recovery, or priming.

**Discussion:** This new conserved stress response at the gut level may be at play in inflammatory bowel diseases. We are now trying to decipher the role of immune cells in the enterocyte thinning step and the molecular mechanisms underlying the priming process.

**Keywords:** *Drosophila*, enterocyte, stress response, toxin

## 22.

### Décryptage de la préparation de la niche (pré)métastatique précoce lors de la tumorigénèse intestinale

**Homayed Z<sup>1</sup>**, Belthier G<sup>\*1</sup>, Lahlou T<sup>\*1</sup>, Bassaganyas L<sup>1</sup>, Sidot E<sup>1</sup>, Series J<sup>2</sup>, Bouclier C<sup>1</sup>, Bansard L<sup>1</sup>, Gerbe F<sup>1</sup>, Pan C<sup>3</sup>, Newger M<sup>3</sup>, Bourgaux JF<sup>4</sup>, Julie Guillermet-Guibert J<sup>5</sup>, Matthieu Lacroix<sup>6</sup>, Le Cam L<sup>6</sup>, Fre S<sup>7</sup>, Ridgway R<sup>8</sup>, Sansom O<sup>8</sup>, Erturk A<sup>3</sup>, Jay P<sup>1</sup>, Gregoire D<sup>9</sup>, Turtoi A<sup>6</sup>, Lagarrigue F<sup>2</sup> and Pannequin J<sup>1#</sup>

# Corresponding author

\* Authors have equally contributed

<sup>1</sup> Institut de Génétique Fonctionnelle, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

<sup>2</sup> Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale, Université de Toulouse, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

<sup>3</sup> Institute for Tissue Engineering and Regenerative Medicine (iTERM), Helmholtz Center, Neuherberg, Munich, Germany

<sup>4</sup> Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Carémeau, Nîmes, France

<sup>5</sup> INSERM, CNRS, Université Paul Sabatier, U1037, CRCT, Toulouse, France.

<sup>6</sup> IRCM, INSERM U1194, Univ. Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, France.

<sup>7</sup> Institut Curie, Laboratory of Genetics and Developmental Biology, PSL Research University, INSERM U934, CNRS UMR3215, Paris, France.

<sup>8</sup> Cancer Research UK Beatson Institute, Glasgow, UK; Institute of Cancer Sciences, University of Glasgow, Garscube Estate, Glasgow, UK.

<sup>9</sup> Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Univ. Montpellier, CNRS, Montpellier, France

La majorité des décès par cancer est attribuée aux métastases mais les mécanismes impliqués demeurent peu décrits. La littérature sur le sujet se concentre principalement sur les étapes tardives de la tumorigénèse, ignorant la dissémination précoce, en particulier dans le cancer colorectal (CCR). Nos objectifs sont non seulement de conforter qu'une dissémination tumorale précoce se produit effectivement dans le CCR, de comprendre le rôle des cellules disséminées précocement (eDTC) dans les organes à distance mais aussi de valider nos données sur des échantillons de sang de patients présentant des polypes intestinaux.

**Matériel et Méthodes** : Nous avons généré un modèle de souris inductible qui nous permet de suivre la dissémination à des stades très précoces du développement tumoral. Par microscopie après transparence, des eDTC ont été détectées dans le foie, le principal organe susceptible d'être colonisé par les cellules métastatiques du CCR. L'impact des eDTC dans le foie a été évalué par transcriptomique à l'échelle de cellule unique, par CyTOF/hyperion et validé par des immunomarquages.

**Résultats** : Dans le foie de ces souris, nous avons démontré la présence d'eDTC concomitante avec une forte infiltration notamment de macrophages et de neutrophiles suggérant l'existence d'un remodelage hépatique. Ce remodelage favoriserait par ailleurs la colonisation des cellules métastatiques tardives possédant un fort taux de mutations.

**En conclusion**, ce projet valide fonctionnellement pour la première fois l'existence d'une dissémination précoce dans le CCR et propose un rôle causal de ces cellules dans une préparation précoce de la niche pré-métastatique. D'autres études visant à approfondir nos connaissances sur le remodelage du foie sont en cours afin d'identifier des cibles potentielles pour prévenir cette préparation précoce de la niche pré-métastatique.

**Mots clés** : métastase, dissémination, cancer colorectal, niche pré-métastatique.

23.

## **Conséquences de l'activation du récepteur de type 1 aux orexines (OX1R) dans les cellules cancéreuses coliques humaines**

Gratio V<sup>1,3</sup>, Dayot S<sup>1</sup>, Saveanu L<sup>2</sup>, Nicole P<sup>1</sup>, Voisin T<sup>1</sup>, et Couvineau A<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Equipe « De l'inflammation au cancer dans les maladies digestives », <sup>2</sup>équipe « Présentation de l'antigène par les cellules dendritiques aux cellules T », <sup>3</sup>plateforme de cytométrie en flux CytoCRI, INSERM UMR1149, Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), Faculté de Médecine Site Bichat, Université de Paris Cité, 75018 Paris, France.

**Introduction :** Les récepteurs de type 1 aux orexines (OX1R) sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) activés par deux neuropeptides hypothalamiques, les orexines A et B (OxA et OxB). Ils sont impliqués entre autres dans la régulation du sommeil. Notre équipe a montré qu'OX1R est une cible thérapeutique potentielle dans les cancers digestifs. En effet, il est exprimé de façon ectopique notamment dans les adénocarcinomes coliques et pancréatiques. Dans les cellules cancéreuses, l'activation d'OX1R par les orexines conduit à deux voies de signalisation intracellulaires : la voie canonique calcique qui passe par le recrutement de la phospholipase C (PLC) et une voie passant par la tyrosine phosphatase SHP2 qui conduit à une apoptose mitochondriale des cellules. Des antagonistes de la voie calcique, comme l'almorexant ou le lemborexant ont été développés par des groupes pharmaceutiques pour traiter l'insomnie. Or de façon surprenante, l'almorexant comme le lemborexant sont capables d'activer la voie apoptotique dans ces cellules. Notre but est donc de comprendre comment des ligands aux propriétés différentes peuvent discriminer ces voies de signalisation cellulaire.

**Matériel et méthodes :** Dans des lignées cellulaires recombinantes exprimant le récepteur OX1 couplé à la YFP (HEK 293, HT29 et HCT116), nous avons étudié l'internalisation d'OX1R par cytométrie en flux et en images, la mobilisation du calcium intracellulaire par spectrofluorimétrie et l'apoptose des cellules par cytométrie en flux. Nous avons aussi mis en évidence l'interaction entre protéines (OX1R et SHP2, les sous-unités de la protéine Gq) par BRET après traitement par l'OxA, l'almorexant ou le lemborexant.

**Résultats :** Nos résultats montrent que la protéine Gq est cruciale pour l'internalisation et les deux voies de signalisation induites par l'activation d'OX1R par OxA et que l'almorexant comme le lemborexant induisent bien le recrutement de la protéine Gq sans permettre ni l'internalisation, ni la mobilisation du calcium intracellulaire.

**Conclusion :** Nos travaux apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes d'activation des voies de signalisation par OX1R permettant d'envisager le développement de molécules à visée thérapeutique le ciblant dans les cancers digestifs sans effet au niveau du système nerveux central.

**Mots clés :** récepteur aux orexines, internalisation, apoptose, voie calcique et cancer.

24.

## Implication de la cadhérine atypique MUCDHL dans l'émergence et l'évolution du cancer du côlon

Ourania Vlami\*, Céline Sieffert, Chloé Terciolo, Jean-Noël Freund, Isabelle Duluc et Isabelle Gross

IRFAC - Inserm UMR\_S1113, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg

**Introduction :** MUCDHL est une cadhérine atypique par sa structure, sa localisation à l'apex des entérocytes et sa fonction de maintien de la bordure en brosse. Sa perte d'expression dans les cancers colorectaux (CCR) est associée à une survie réduite des patients et favorise la tumorigenèse chez la souris, mais les mécanismes sous-jacents restent mal compris. MUCDHL pourrait participer au contrôle de voies de signalisation impliquées dans le maintien des cellules souches intestinales et la prolifération telles que la voie NOTCH qui est activée de manière aberrante dans les CCR.

**Matériel et méthodes :** Des expériences de perte/gain de fonction ont été réalisées dans des lignées cellulaires cancéreuses coliques humaines et des organoïdes intestinaux de souris *Apc<sup>flox/flox</sup> :: VilCre<sup>ERT2</sup>* traités *ex vivo* par le tamoxifène. L'activité de la voie NOTCH a été évaluée par le gène rapporteur 4xCSL-Luciférase et l'expression de gènes cibles (RT-qPCR). Le mode d'action a été abordé par co-immunoprécipitation et Western blot.

**Résultats – Conclusion :** L'expression ectopique de MUCDHL dans des lignées cellulaires de CCR diminue l'activité de la voie NOTCH. Cette inhibition s'effectue en aval du clivage de NOTCH qui libère le coactivateur transcriptionnel NICD. MUCDHL peut interagir par sa région intracellulaire avec NICD et altérer ses modifications post-traductionnelles. La perte de MUCDHL stimule la croissance des organoïdes dépourvus d'APC et augmente l'expression de gènes cibles de la voie NOTCH. Ces travaux ont permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme moléculaire par lequel MUCDHL pourrait exercer sa fonction anti-tumorale.

**Mots clés :** cadhérine, épithélium intestinal, organoïdes, NOTCH, tumeur

## NRP2, marqueur et cible dans les néoplasmes neuroendocrines

Laura Gerard<sup>1,2</sup>, Céline Patte<sup>1</sup>, Laurence Chardon<sup>3</sup>, Valérie Hervieu<sup>4</sup>, Léa Payen<sup>5</sup>, Claire Marx<sup>6</sup>, Hugo Clermidy<sup>7</sup>, Catherine Lombard-Bohas<sup>2</sup>, Patrick Mehlen<sup>1</sup>, Julien Bollard<sup>1</sup>, Gilles Poncet<sup>8</sup>, Jean-Yves Scoazec<sup>9</sup>, Benjamin Gibert<sup>1</sup>, Colette Roche<sup>1</sup>, Thomas Walter<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire Apoptose, Cancer et Développement - Equipe labellisée 'La Ligue', LabEx DEVweCAN, Centre de Cancérologie de Lyon, INSERM U1052-CNRS UMR5286, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>2</sup> Service de Gastroentérologie et d'Oncologie Médicale, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>3</sup> Service de Biochimie Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

<sup>4</sup> Service Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>5</sup> Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, CIRculating CANcer Program (CIRCAN), Lyon, France

<sup>6</sup> Service d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon Sud, Lyon, France

<sup>7</sup> Service de Chirurgie thoracique, Vidéo-thoroscopie et Transplantation Pulmonaire, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Lyon, France

<sup>8</sup> Service de Chirurgie Digestive, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>9</sup> Département de Chirurgie et Pathologie Moléculaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.

### Introduction

La neuropiline-2 (NRP2) est un récepteur transmembranaire avec une isoforme soluble (sNRP2) et est impliquée dans le développement et la progression de tumeurs solides. Nous avons étudié sNRP2 et NRP2 dans des modèles *in vitro* de néoplasmes neuroendocrines (NNE) digestifs et pulmonaires et dans des échantillons biologiques et tissulaires de patients porteurs de NNE. Nous avons également testé l'effet *in vitro* de plusieurs antitumoraux dont un inhibiteur de NRP2, NRPa308.

### Matériel et Méthodes

sNRP2 a été dosée dans le sérum de 229 patients atteints de NNE et de 15 sujets sains (ELISA). L'expression de NRP2 a été étudiée dans des lignées cellulaires neuroendocrines (Western Blot et qPCR), ainsi que chez des patients avec NNE (immunohistochimie (IHC) et immunofluorescence sur cellules tumorales circulantes (CTC)). L'effet de l'inhibiteur NRPa308 a été comparé à celui de traitements de référence tels que l'évérolimus, le sunitinib ou le cabozantinib.

### Résultats

Le taux médian de sNRP2 était de 2,1ng/mL chez les patients contre 0,4ng/mL chez les sujets sains. Des taux élevés de sNRP2 étaient corrélés à une plus faible survie des patients. Les IHC ont montré que NRP2 était exprimée dans 98% et 68% des tumeurs et carcinomes neuroendocrines, respectivement. Des CTC-NRP2 positives ont été isolées chez les 5 patients étudiés. D'autre part, le traitement par NRPa308 a été associé à une diminution de la prolifération cellulaire et de la migration cellulaire ainsi qu'à une augmentation de l'apoptose et à une activation de la voie mTOR.

### Discussion

NRP2 pourrait représenter un biomarqueur et une cible thérapeutique intéressante pour les NNE. L'inhibiteur NRPa308 semble exercer une action antitumorale dans les NNE, résultat à confirmer *in vivo*. Une combinaison avec un inhibiteur de la voie mTOR, tel que l'évérolimus, pourrait permettre de potentialiser l'effet de NRPa308.

**Mots clés** : néoplasme neuroendocrine, NRP2, sNRP2, inhibiteur pharmacologique



26.

## Analyse des fonctions des voies de production du NAD dans les cellules de carcinomes colorectaux

R. Gouasmi, C. Ferraro-Peyret, S. Ansieau

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, CNRS UMR5286, INSERM U1052, Centre Léon Bérard, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France

Les cellules cancéreuses possèdent un métabolisme adapté pour répondre à leur besoin énergétique accru lié à leur taux de prolifération élevé. Une des clés de cette adaptation réside dans l'homéostasie du NAD (ou nicotinamide adénine dinucléotide). Outre son rôle dans les réactions d'oxydo-réduction et la production *in fine* d'ATP, il sert de substrat aux sirtuines (histones déacetylases) et aux poly-ADP ribosyltransferases (PARPs), enzymes impliqués dans la reprogrammation métabolique et la réparation de l'ADN. Le NAD est produit majoritairement à partir de son produit de dégradation (la voie dite de sauvetage) ou à partir de vitamine D (voie de Preiss-Handler (P-H)) et de tryptophane (voie de la kynurénine) apportés par l'alimentation. La survie et la prolifération des lignées cancéreuses colorectales est soit dépendante de la voie de sauvetage soit de la voie de P-H selon leur statut génétique. Par contre, le rôle joué par le NAD produit par la voie de la kynurénine dans ce contexte reste à préciser.

La quinolinate phosphoribosyltransferase (QPRT) est l'enzyme qui catalyse la dernière étape de la voie de la kynurénine conduisant à la production de NAD. Le gène *QPRT* est surexprimé dans de nombreux types de cancers, une surexpression généralement associée à un mauvais pronostic. Si des contingents immunitaires sont généralement à la base de cette surexpression, des analyses menées par IHC nous ont permis de montrer que l'expression du gène est induite de manière récurrente dans des cellules épithéliales aussi bien dans les lésions pré-malignes (dysplasies et adénomes) que dans les carcinomes colorectaux qu'ils soient sporadiques ou développés sur un contexte inflammatoire.

Pour identifier ses fonctions, nous avons étudié les conséquences de la perte ou de l'expression ectopique de *QPRT* sur les propriétés de différentes lignées cellulaires d'adénocarcinomes de côlon. La modulation de son expression n'affecte ni la survie ni la prolifération cellulaire des lignées étudiées (C2BBE1, HT-29 et HCT-116). Par contre, nos premières données montrent une accumulation de la protéine QPRT et de manière générale une induction de la voie de la kynurénine au cours de la différenciation entérocytaire des lignées C2BBE1 et HT29, qu'elle soit spontanée ou induite. L'inactivation de la voie métabolique, suite à l'inhibition de l'expression de QPRT par interférence, abolit cette capacité de différenciation.

Nos travaux mettent donc en exergue un rôle clef de la voie de la kynurénine dans la plasticité des cellules cancéreuses colorectales et questionnent sur la redondance et la spécificité de ces voies métaboliques. L'engagement dans un programme de différenciation pourrait également requérir simplement davantage de NAD, d'où la nécessité de l'activation surnuméraire des voies métaboliques alternatives. Des expériences sont en cours afin de distinguer ces deux possibilités.

**Mots-clés** : kynurénine, NAD, plasticité cellulaire

27.

## Relation fonctionnelle entre Scrib et les effecteurs YAP/TAZ de la voie Hippo dans les cancers gastriques

Sevda Recberlik, Veronique Devignot, Thomas Lavaux, Agathe Bourgmayer, David Liu, Benoît Romain, Cécile Brigand, Christian Gaiddon, Murielle Masson.

**Introduction :** La dérégulation de la voie Hippo est impliquée dans la tumorigénèse et dans l'agressivité tumorale (métastases, résistance aux thérapies) notamment dans le cancer gastrique (CG). L'activité des effecteurs de la voie Hippo (YAP/TAZ) est régulée par des modifications post-traductionnelles, la localisation subcellulaire et les interactions protéine-protéine. La protéine de jonction cellulaire, SCRIB, serait un nouveau régulateur en amont de l'activité de YAP/TAZ. Les CG sont classés en trois sous-types histologiques (intestinal, diffus, mixte) et en plusieurs types moléculaires (CIN, GS, EBV+, MSI+). Pour les tumeurs CIN, des mutations dans les voies RTK-Ras, p53, TGF- $\beta$  sont retrouvées tandis que dans les tumeurs GS, des mutations dans les gènes CDH1, Claudin18, ou RhoA.

**Objectif :** Nous étudierons le statut de SCRIB, YAP, TAZ et la relation fonctionnelle entre ces protéines dans les CG.

**Méthodes :** Lignées CG : AGS, SK-GT-2, Kato III, MKN45, NUGC-3 ; tumeurs humaines gastriques (cohorte cardia, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), siRNA SCRIB, siRNA YAP, siRNA TAZ, immunohistochimie, immunofluorescence, qRT-PCR, test de migration/invasion en chambre de Boyden, tests de viabilité et de prolifération (CCK8, EdU), RNAseq.

**Résultats :** La protéine SCRIB est exprimée dans toutes les lignées, en revanche YAP et TAZ ne sont pas exprimés respectivement dans les cellules MKN45 et Kato III. L'extinction de SCRIB par un siRNA ne modifie pas l'expression de YAP mais augmente légèrement l'expression protéique de TAZ dans toutes les lignées. L'extinction de SCRIB diminue l'expression de certains gènes cibles de YAP/TAZ (*CTGF*, *CYR61*, *ANKRD1*) dans les cellules AGS et Kato III. Les conséquences phénotypiques de l'extinction de SCRIB sur la prolifération, la migration, et l'invasion sont évaluées. De plus, l'expression de SCRIB a été étudiée dans des tumeurs gastriques provenant de la cohorte CARDIA par immunohistochimie. L'expression de SCRIB est assez variable selon les échantillons, cependant, on note une plus forte diminution de l'expression de SCRIB dans les tumeurs gastriques de sous-type diffus. Enfin, une analyse RNAseq sur des cellules AGS, transfectées par un siRNA YAP ou un siRNA TAZ a montré que 756 gènes étaient différentiellement exprimés avec le siRNA YAP et seulement 154 gènes avec le siRNA TAZ. L'analyse de l'enrichissement des voies de signalisation a montré que YAP était impliquée dans les voies d'adhésion, de migration, d'organisation de la matrice extracellulaire, de transport des petites molécules, et la réponse cellulaire aux stress.

### Conclusion/Discussion:

Nous avons montré que la relation fonctionnelle entre SCRIB/YAP/TAZ est complexe et dépendant de la lignée cancéreuse gastrique considérée. Cependant, il semble que l'impact du statut de SCRIB soit plus important dans les CG de type diffus. Il sera intéressant d'étudier la relation entre SCRIB/YAP/TAZ avec la cadhérine E (CDH1) qui est très souvent mutée dans les CG de type diffus. De plus, l'impact de YAP/TAZ sur la réponse à la chimiothérapie (oxaliplatine, 5FU) des cancers gastriques sera évalué.

**Mots clés :** cancer gastrique, Hippo, YAP, TAZ, SCRIB.

28.

## Intérêt thérapeutique de la déméthylation globale de l'ADN par l'intermédiaire du GSK3484862 dans le cancer gastrique

Mingyi Wu ; MELLITZER Georg ; WEBER Michaël

INSERM U1113, IRFAC, 3 Av. Molière, 67200 Strasbourg

### Introduction

En France, les patients atteints de cancer gastrique (CG) ont un taux de survie globale à 5 ans inférieur à 50%, ce qui s'explique par la résistance aux traitements actuels. L'un des mécanismes de résistance est l'hyperméthylation de la région promotrice des gènes suppresseurs de tumeur (TSG). Réactiver ces gènes en effaçant leur hyperméthylation pourrait donc être une thérapie alternative. Nous avons étudié l'effet déméthylant et l'intérêt thérapeutique d'un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase GSK3484862 (GSK) dans le CG.

### Matériel et Méthodes

Les cellules AGS sont traitées avec des doses non cytotoxiques de GSK et/ou avec l'oxaliplatine (OXA). La sensibilité à l'OXA est mesurée par test MTT. Le niveau d'ARNm est mesuré en RT-qPCR. Le niveau d'expression protéique est mesuré en western blot.

### Résultats

Les gènes *RUNX3*, *HoxD10* et *DAPK1* peuvent être réactivés par le GSK efficacement. Utilisé seul, le GSK est capable d'induire l'expression de la protéine p21 sans augmenter le niveau de p53. Cependant, les AGS prétraitées avec le GSK deviennent plus résistantes à l'OXA via une inhibition de la signalisation p53.

### Discussion

Bien que l'hyperméthylation des TSG contribue à la résistance, combiner le GSK avec la chimiothérapie actuellement utilisée n'est pas bénéfique pour les patients puisque des oncogènes inhibant la signalisation p53 seront exprimés. Nous avons commencé à séquencer l'ARN issu des AGS traitées avec le GSK afin d'établir une liste complète des gènes affectés par l'hyperméthylation anormale. Nous utiliserons une méthode de déméthylation ciblée pour réactiver un TSG choisi.

**Mots clés** : Cancer gastrique ; hyperméthylation ; signalisation p53 ; GSK3484862 ; oxaliplatine

29.

## **Impact de l'inhibition des proprotéines convertases sur les propriétés des cellules souches cancéreuses dans le cancer gastrique**

Anissa Zaafour, Lornella Seeneevassen, Nour Nicolas, Coralie Genevois, Tra Ly Nguyen, Elodie Sifré, Alban Giese, Chloé Porcheron, Jean Descarpentrie, Pierre Dubus, Abdel-Majid Khatib, Christine Varon

U1312 BoRdeaux Institute of onCology (BRIC) INSERM, équipe 4 "Helicobacter-associated digestive cancers, cancer stem cells and therapeutic strategies", Université de Bordeaux, Carreire zone nord, bat. 2B RDC, 146 rue Léo Saignat, case postale 76, 33076 Bordeaux, France

Les proprotéines convertases (PCs) sont des enzymes impliquées dans la maturation de nombreux précurseurs protéiques impliqués dans des processus cellulaires fondamentaux. Leurs rôles dans la tumorigenèse a été largement étudié. Elles contribuent à la progression tumorale dans de nombreux cancers, comme le rhabdomyosarcome, le carcinome du côlon et d'autres. Cependant, l'implication des PCs dans l'adénocarcinome gastrique (GC) a été peu étudiée jusqu'à présent et doit être investiguée.

Le GC est la quatrième cause de décès liée au cancer dans le monde, il est très souvent détecté à stade avancé et associé à un mauvais pronostic et un risque élevé de rechute. Cela peut être expliqué par la présence de cellules souches cancéreuses (CSCs), une sous-population de cellules cancéreuses capables de s'auto-renouveler, se différencier, initier la croissance tumorale, métastaser, résister aux thérapies conventionnelles, menant à la rechute du cancer. Leurs propriétés et leur survie sont maintenues grâce à des voies de signalisation détournées telles que la voie Hippo. Elles possèdent une signature de la transition épithélial-mésenchymateuse (EMT) reflétant l'agressivité du cancer.

L'utilisation du décanoïl-RVCR-chlorométhyl-cétone (CMK), inhibiteur général des PCs, dans quatre lignées cellulaires de GC, a permis de mettre en évidence que l'inhibition des PCs diminuait les propriétés tumorigéniques des CSCs. Cela a également réduit l'activité transcriptionnelle des effecteurs oncogènes YAP/TAZ/TEAD en aval de la voie Hippo, suggérant que le CMK pourrait inhiber les propriétés des CSCs via cette signalisation. De plus, le caractère invasif des lignées cellulaires était fortement altéré par l'inhibition des PCs. Cet effet était associé à une diminution de l'expression de certains marqueurs invasifs et mésenchymateux et de l'expression nucléaire des facteurs de transcription EMT : ZEB1 et Snail. Le potentiel métastatique in vivo était également diminué.

En conclusion, l'inhibition des PCs semble être une stratégie potentielle pour cibler les CSCs dans le GC. Des investigations sont encore nécessaires pour affiner cette stratégie et mieux comprendre les mécanismes impliqués.

**Mots clés** : Cancer gastrique, cellules souches cancéreuses, EMT, invasion.

30.

### **Induction d'une transition épithelio-mésenchymateuse en réponse aux génotoxines bactériennes**

Lamia Azzi-Martin, Valentin Touffait-Calvez, Maude Everaert, Elodie Sifré, Ruxue Jia, Lornella Seeneevassen, Christine Varon, Pierre Dubus, Armelle Ménard

INSERM UMR1312 Bordeaux Research in Oncology, BRIC – Equipe 4 : Cancers digestifs associés à l'infection par *Helicobacter*, cellules souches cancéreuses et stratégies thérapeutiques. Bordeaux, France.

Nous sommes fréquemment exposés aux génotoxines bactériennes, telles que la CDT (pour “cytholethal distending toxin”), une toxine hétérotrimérique produite par certains *Helicobacters* et *Campylobacters*, et la colibactine, un polycétide produit par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumonia*. La sous-unité active CdtB de la CDT et la colibactine déclenchent d'importants dommages à l'ADN dans les cellules intoxiquées. Il a été démontré que la CDT était directement impliquée dans le développement de carcinomes et la colibactine est associée au cancer colorectal. Des études préliminaires ont montré que ces génotoxines induisent certains phénotypes rappelant la transition épithelio-mésenchymateuse (EMT), un processus par lequel les cellules perdent leurs caractéristiques épithéliales au profit de caractéristiques mésenchymateuses propices à la mobilité cellulaire. Nous avons étudié les différentes étapes de l'EMT en réponse à ces deux génotoxines. Les données de microarray ont montré une régulation dépendante de la CdtB des transcrits impliqués dans l'EMT. Les régulateurs transcriptionnels clés de l'EMT (SNAIL1 et ZEB1) et les marqueurs de l'EMT (vimentine et fibronectine) sont augmentés au niveau de leurs transcrits et protéines en réponse à la CdtB. CDT et colibactine induisent également le désassemblage des jonctions cellule-cellule, une diminution de l'adhérence cellulaire et favorisent un remodelage profond du cytosquelette d'actine avec la formation de lamellipodes. De plus, l'expression et l'activité des métalloprotéases de la matrice sont augmentées ainsi que la motilité cellulaire. Cette étude a démontré que la CDT/CdtB et la colibactine déclenchent un processus EMT, appuyant l'idée que l'infection par des bactéries productrices de génotoxines peut favoriser la transformation maligne.

**Mots clés** : Génotoxines, transition épithelio-mésenchymateuse, transformation maligne.

31.

## **Etude de l'initiation et de la progression des Tumeurs Intra-canalaires Papillaires et Mucineuses Pancréatiques (TIPMP) à l'aide d'un nouveau modèle murin**

*Diane Lorenzo*(1), *Anaïs Chassac* (2), *Anne Couvelard* (1,2), *Cécile Haumaitre* (1)

(1) INSERM U1149

(2) Service d'anatomopathologie, Hôpital Bichat, Paris

INSERM U1149 - Centre de recherche sur l'inflammation (CRI) - Equipe « De l'inflammation au Cancer dans les maladies digestives ». Université de Paris Cité - Faculté de Médecine Bichat. 16 rue Henri Huchard, Paris 18ème.

**Introduction.** Les Tumeurs Intra-canalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas (TIPMP) sont des lésions précancéreuses provenant des cellules canalaire pancréatiques. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant leur initiation et leur progression sont mal connus. Il est essentiel de comprendre ces altérations afin d'améliorer la détection précoce et le pronostic très sombre du cancer du pancréas.

**Matériel et Méthodes.** Nous avons généré un nouveau modèle de souris combinant une inactivation du gène *Hnf1b* et une mutation activatrice de KRAS dans les canaux pancréatiques après la naissance par invalidation conditionnelle. Des analyses par imagerie, histopathologiques et immunohistochimiques des pancréas des souris « KHC » (Sox9-CreER;Kras<sup>G12D</sup>;Hnf1b<sup>fl/fl</sup>) sont réalisées en comparaison des témoins (souris KC: Sox9-CreER;Kras<sup>G12D</sup> / souris HC: Sox9-CreER;Hnf1b<sup>fl/fl</sup> / souris H: Hnf1b<sup>fl/fl</sup>).

**Résultats.** Contrairement aux témoins, les souris KHC développent des TIPMP du canal pancréatique principal et des canaux secondaires avec une dilatation et des lésions de dysplasie (de bas et de haut grade) au sacrifice entre 8 et 12 semaines. L'étude phénotypique par IRM, par coloration HE et bleu alcian, par des marqueurs de prolifération, de mucines et de voies de signalisation permet la caractérisation histologique et moléculaire de ces lésions.

**Discussion.** Alors que l'activation de KRAS dans les canaux de souris en post-natal n'entraîne pas de TIPMP, l'inactivation conjointe d'*Hnf1b* engendre des TIPMP de sous-type gastrique avec dysplasie de haut grade. Une étude ex-vivo sur organoïdes de ce modèle sera également réalisée. Ce modèle murin permet d'identifier *Hnf1b* comme gène suppresseur de tumeur et les mécanismes d'initiation et de progression des TIPMP.

**Mots clés:** Lésions Prénéoplasiques, Tumeur Intra-canaulaire du Pancréas TIPMP, Modèle Murin, Facteur de Transcription *Hnf1b*, Oncogène *Kras*.

32.

## **Développement d'un modèle de co-culture d'adénocarcinome pancréatique canalaire au sein d'un système microfluidique pour l'étude des interactions tumeur-stroma et de la chimiorésistance**

Thomas Meynard\*<sup>1</sup> ; Félix Royer\*<sup>1</sup> ; Sonia Paget<sup>1,2</sup> ; Alejandra Mogrojevo Valdivia<sup>3</sup> ; Nathalie Maubon<sup>3</sup> ; Audrey Vincent<sup>1,2</sup> ; Vincent Senez\*<sup>1</sup> & Isabelle Van Seuningen\*<sup>1</sup>

\*Les auteurs ont contribué à parts égales à ce travail

1: Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER – Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

2: ORGALille 3D organoid culture platform, OrgaRES core facility, CANTHER laboratory, F-59000 Lille, France

3: HCS Pharma, Biocentre Fleming, 250 rue Salvador Allende, Bat A, 59120 Loos

Mots clés : PDAC ; Co-culture ; Chimiorésistance ; Microfluidique ; Mécanobiologie

L'adénocarcinome pancréatique canalaire (PDAC) est la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer et est projeté 2<sup>ème</sup> en 2030. Ce cancer est de très mauvais pronostic car il est souvent décelé à un stade avancé. Afin de représenter le PDAC, ses caractéristiques principales doivent être restituées. Cela inclut un stroma dense composé d'une large population de fibroblastes surexprimant des protéines de la matrice extracellulaire (ECM). Cette densité entraîne une augmentation de la rigidité et de la pression intratumorale qui diminuent le transport de masse résultant en une chimiorésistance. Notre but est donc de créer un modèle reproduisant les caractéristiques physiques du PDAC : un flux interstitiel, différents niveaux de rigidité inclus dans une matrice de culture biologiquement pertinente et l'application de différents niveaux de compression.

Notre modèle est composé de tumoroïdes dérivés de PDAC ou d'une co-culture de lignées cancéreuses pancréatiques humaines et de cellules stellaires pancréatiques humaines activées. Le microenvironnement est une ECM composée d'acide hyaluronique et de collagène I dont la rigidité est modulable (1;8;16 kPa). L'impact de la rigidité sur l'expression protéique est étudié par western blotting et immunofluorescence sur coupe. Les puces microfluidiques en polydiméthylsiloxane sont conçues grâce à une imprimante 3D de précision.

Nos résultats montrent que notre modèle de co-culture récapitule l'expression de protéines épithéliales (E-cadhérine) et mésenchymateuses (Vimentine,  $\alpha$ -SMA), de voie de signalisation oncogéniques ( $\beta$ -caténine, MAPK) et d'acteurs mécanobiologiques (YAP/TAZ). Nous planifions désormais d'intégrer le modèle biologique dans notre système microfluidique afin de contrôler précisément la compression du modèle et le transport de masse pour étudier la chimiorésistance.

**Les tumoroïdes ORL au service de la recherche fondamentale et translationnelle**

Mickaël Burgy<sup>1,2</sup>, Omblin Conrad<sup>1</sup>, Aude Jehl<sup>1</sup>, Sophie Foppolo<sup>1</sup>, Romain Vauchelles<sup>1</sup>, Marie-Pierre Chenard<sup>3</sup>, Mihaela-Alina Onea<sup>3</sup>, Aurélien Danic<sup>4</sup>, Thomas Dourlhes<sup>4</sup>, Claire Thibault<sup>4</sup>, Philippe Schultz<sup>4</sup>, and Sophie Martin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR 7021 CNRS, Faculté de Pharmacie, 67401 Illkirch, France.

<sup>2</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe, 67200 Strasbourg, France.

<sup>3</sup> Département de pathologie et Centre de ressources biologiques de Strasbourg, CHU de Strasbourg-Hautepierre, 67200 Strasbourg, France

<sup>4</sup> Département Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale du CHU de Strasbourg-Hautepierre, 67200 Strasbourg, France.

**Introduction :** L'hétérogénéité moléculaire et cellulaire au sein d'un même type de tumeurs est à mettre en relation avec la progression tumorale, la résistance aux traitements et les échecs thérapeutiques. Comprendre chaque tumeur dans son environnement spécifique est un enjeu primordial pour pouvoir trouver de nouvelles cibles et proposer une thérapie adaptée à chaque patient dans une démarche de médecine personnalisée. Pour tester de nouveaux traitements ou suivre les réponses aux thérapies *in vitro*, différents modèles tumoraux ont été développés parmi lesquels les tumoroïdes. Ces modèles complexes en 3D développés à partir de tumeurs du patient reconstituant l'architecture et l'hétérogénéité de la tumeur initiale deviennent indispensables pour caractériser les relations qui peuvent exister dans une tumeur *in situ*. Ces dernières années, nous nous sommes attachés à développer des tumoroïdes ORL afin d'identifier des (bio)marqueurs diagnostique et des nouvelles cibles thérapeutiques et valider de nouveaux traitements.

**Matériel et Méthodes :** Les tumoroïdes sont produits à partir de pièces de résection chirurgicales. Les fragments tumoraux sont digérés par une méthode mécano-enzymatique. Après dissociation, les cellules sont cultivées en 3D dans des dômes de matrices extracellulaires jusqu'à obtention des tumoroïdes. Les tumoroïdes ont été transfectés et/ou exposés à différentes combinaisons thérapeutiques et les conséquences fonctionnelles analysées par (bio)imagerie.

**Résultats et discussion :** Les tumoroïdes nous ont permis de mieux comprendre le comportement de la tumeur en lien avec l'hétérogénéité tumorale. Ils ont permis de valider des cibles cellulaires et de tester de nouvelles thérapies ou de repositionner des drogues déjà utilisées en clinique.

**Mots-clefs :** Tumoroïdes, cancers ORL, (bio)marqueurs, thérapie



# **PARTICIPANTS**



	<b>PARTICIPANTS</b>	
<b>Nom et Prénom</b>	<b>Ville</b>	<b>Adresse électronique</b>
<b>Agostini Giulia</b>	Bruxelles	giulia.agostini@ulb.be
<b>Azzi-Martin Lamia</b>	Bordeaux	lamia.azzi-martin@u-bordeaux.fr
<b>Bado André</b>	Paris Descartes	andre.bado@inserm.fr
<b>Bas Julie</b>	Montpellier	julie.bas@igf.cnrs.fr
<b>Bessede Emilie</b>	Bordeaux	emilie.bessede@u-bordeaux.fr
<b>Blache Philippe</b>	Montpellier	philippe.blache@inserm.fr
<b>Blais Anne</b>	Palaiseau	anne.blais@agroparistech.fr
<b>Blottière Hervé</b>	Nantes	herve.blottiere@inserm.fr
<b>Bonnet Mathilde</b>	Clermont-Ferrand	mathilde.bonnet@uca.fr
<b>Carrier Alice</b>	Marseille	alice.carrier@inserm.fr
<b>Casado Maité</b>	Paris	maite.casado@inserm.fr
<b>Cayron Coralie</b>	Toulouse	coralie.cayron@inserm.fr
<b>Claret Léo</b>	Strasbourg	leo.claret@inserm.fr
<b>Coutry Nathalie</b>	Montpellier	nathalie.coutry@igf.cnrs.fr
<b>Couvineau Alain</b>	Paris Bichat	alain.couvineau@inserm.fr
<b>De Arcangélis Adèle</b>	Strasbourg	adele@igbmc.fr
<b>De Coppet Pierre</b>	Nantes	pierre.de-coppet@univ-nantes.fr
<b>Deiber Mathilde</b>	Nantes	deibermathilde@gmail.com
<b>Demarquay Christelle</b>	Fontenay aux Roses	christelle.demarquay@irsn.fr
<b>Devaux Amandine</b>	Clermont-Ferrand	amandine.devaux@uca.fr
<b>Domon Claire</b>	Strasbourg	claire.domon@inserm.fr
<b>Duluc Isabelle</b>	Strasbourg	isabelle.duluc@inserm.fr
<b>Essalki Yassine</b>	Strasbourg	yassine.essalki@etu.unistra.fr
<b>Faivre Emmanuelle</b>	Strasbourg	emmanuelle.faivre@canceropole-est.org
<b>Ferraro-Peyret Carole</b>	Lyon	carole.ferraro-peyret@univ-lyon1.fr
<b>Freund Jean-Noël</b>	Strasbourg	freund@unistra.fr
<b>Garcia Marie-Isabelle</b>	Bruxelles	Marie.Garcia@ulb.be
<b>Garrigues Alice</b>	Paris	Alice.Garrigues@inserm.fr
<b>Geiger Mallia</b>	Fontenay aux Roses	mallia.geiger@irsn.fr
<b>Gerard Laura</b>	Lyon	laura_292@hotmail.fr
<b>Gouasmi Roumaissa</b>	Lyon	Roumaissa.GOUASMI@lyon.unicancer.fr

<b>Gracio Valérie</b>	Paris Bichat	valerie.gratio@inserm.fr
<b>Gross Isabelle</b>	Strasbourg	isabelle.gross@unistra.fr
<b>Guenot Dominique</b>	Strasbourg	guenot@unistra.fr
<b>Guerbette Thomas</b>	Rennes	thomas.guerbette@inrae.fr
<b>Guillermet-Guibert Julie</b>	Toulouse	julie.guillermet@inserm.fr
<b>Guilmeau Sandra</b>	Paris Cochin	sandra.guilmeau@inserm.fr
<b>Haumaitre Cécile</b>	Paris Bichat	cecile.haumaitre@inserm.fr
<b>Herbert Fabien</b>	Montpellier	fabien.herbert@igf.cnrs.fr
<b>Hillion Killian</b>	Nantes	killian.hillion@etu.univ-nantes.fr
<b>Homayed Zeinab</b>	Montpellier	zeinab.homayed@igf.cnrs.fr
<b>Jarry Anne</b>	Nantes	anne.jarry@inserm.fr
<b>Jauvain Marine</b>	Bordeaux	marine.jauvain@u-bordeaux.fr
<b>Jay Philippe</b>	Montpellier	philippe.jay@igf.cnrs.fr
<b>Jestin Martin</b>	Fontenay aux Roses	martin.jestin@irsn.fr
<b>Jonckheere Nicolas</b>	Lille	nicolas.jonckheere@inserm.fr
<b>Lamrani Ali</b>	Montpellier	ali.lamrani@igf.cnrs.fr
<b>Lapaque Nicolas</b>	Jouy en Josas	nicolas.lapaque@inrae.fr
<b>Larraufie Pierre</b>	Jouy en Josas	pierre.larraufie@inrae.fr
<b>Le Drean Gwenola</b>	Nantes	gwenola.ledrean@univ-nantes.fr
<b>Leproovots Morgane</b>	Bruxelles	Morgane.Leproovost@ulb.be
<b>Liégeois Samuel</b>	Strasbourg	s.liegeois@unistra.fr
<b>Liu David</b>	Strasbourg	david.liu@etu.unistra.fr
<b>Lorenzo Diane</b>	Paris Bichat	diane.lorenzo@gmail.com
<b>Loustau Thomas</b>	Strasbourg	thomas.loustau74@gmail.com
<b>Mantel Marine</b>	Nantes	marine.mantel@etu.univ-nantes.fr
<b>Martin Sophie</b>	Illkirch	sophie.martin@unistra.fr
<b>Masson Murielle</b>	Strasbourg	murielle.masson@unistra.fr
<b>Massonot Mathieu</b>	Illkirch	mathieu.massonot@igbmc.fr
<b>Mathieu Noelle</b>	Fontenay aux Roses	noelle.mathieu@irsn.fr
<b>Mellitzer Georg</b>	Strasbourg	mellitzer@unistra.fr
<b>Meynard Thomas</b>	Lille	thomas.meynard@cnrs.fr
<b>Mourtada Jana</b>	Strasbourg	janamortada3@gmail.com
<b>Nguyen Tra Ly</b>	Bordeaux	tra-ly.nguyen@u-bordeaux.fr

<b>Nicole Pascal</b>	Paris Bichat	pascal.nicole@inserm.fr
<b>Orend Gertraud</b>	Strasbourg	gertraud.orend@inserm.fr
<b>Oumaouche Yasmine</b>	Strasbourg	yasmineoumaouche@yahoo.com
<b>Pagès Franck</b>	Paris	franck.pages@aphp.fr
<b>Pannequin Julie</b>	Montpellier	Julie.Pannequin@igf.cnrs.fr
<b>Patte Céline</b>	Lyon	Celine.PATTE@lyon.unicancer.fr
<b>Pitasi Caterina Luana</b>	Paris Cochin	caterina.pitasi@inserm.fr
<b>Plateroti Michela</b>	Strasbourg	plateroti@unistra.fr
<b>Qin Xu</b>	Strasbourg	xue.qin@inserm.fr
<b>Rausch Marie</b>	Strasbourg	marie.rausch@etu.unistra.fr
<b>Recberlik Sevda</b>	Strasbourg	sevda.recberlik@etu.unistra.fr
<b>Reslinger Mathieu</b>	Strasbourg	mathieu.reslinger@etu.unistra.fr
<b>Roche Colette</b>	Lyon	coletteroche@free.fr
<b>Romagnolo Beatrice</b>	Paris Cochin	beatrice.romagnolo@inserm.fr
<b>Sapin Katy</b>	Paris	katysapin@gmail.com
<b>Schaffner Florence</b>	Strasbourg	florence.schaffner@canceropole-est.org
<b>Segain Jean-Pierre</b>	Nantes	jean-pierre.segain@univ-nantes.fr
<b>Semont Alexandra</b>	Fontenay aux Roses	semonta@yahoo.com
<b>Sicherre Florian</b>	Paris Cochin	florian.sicherre@inserm.fr
<b>Sieffert Céline</b>	Strasbourg	celine.sieffert@etu.unistra.fr
<b>Squiban Claire</b>	Fontenay aux roses	claire.squiban@irsn.fr
<b>Tchiloemba Biakou Jeanny</b>	Strasbourg	jeanny.tchiloemba-biakou@etu.unistra.fr
<b>Terciolo Chloé</b>	Strasbourg	terciolo@unistra.fr
<b>Thibaudeau Chloé</b>	Strasbourg	chloe.thibaudeau@etu.unistra.fr
<b>Tranchand Thibaud</b>	Strasbourg	thibaud.tranchant@inserm.fr
<b>Varon Christine</b>	Bordeaux	christine.varon@u-bordeaux.fr
<b>Viennois Emilie</b>	Paris	emilie.viennois@inserm.fr
<b>Vlami Ourania</b>	Strasbourg	ourania.vlami@etu.unistra.fr
<b>Voisin Thierry</b>	Paris Bichat	thierry.voisin@inserm.fr
<b>Walter Thomas</b>	Lyon	thomas.walter@chu-lyon.fr
<b>Wu Miyngi</b>	Strasbourg	mingyi.wu@etu.unistra.fr
<b>Zaafour Anissa</b>	Bordeaux	anissa.zaafour@etu.u-bordeaux.fr

# Merci à nos sponsors



**SARTORIUS**

**CliniSciences**



**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC  
Biosciences



**Strasbourg.eu**  
eurométropole

