



JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE LA SFR SANTÉ LYON-EST 2024

Conférence plénière : Hélène Puccio

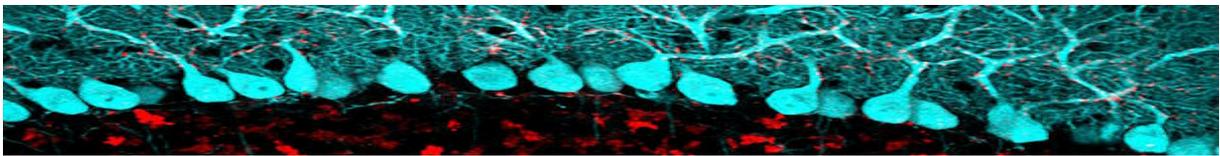
“Mécanismes fondamentaux et pathophysiologiques
impliqués dans les ataxies”

19 NOVEMBRE 2024 - 8H30

BÂTIMENT LAËNNEC - 8 RUE GUILLAUME PARADIN 69008 LYON



prix Poster et Communication orale



Bienvenue !

Nous sommes ravi·e·s de vous accueillir pour cette nouvelle édition de la Journée Scientifique de la SFR Santé Lyon-Est. Cet événement a pour objectif de réunir les doctorant·e·s, postdoctorant·e·s, ingénieur·e·s, chercheur·e·s, ainsi que le personnel de la SFR, issus de diverses disciplines telles que la biologie cellulaire, la génétique, la biologie moléculaire, la cancérologie, les neurosciences, la physiologie et la nutrition.

L'objectif principal de cette journée est de mettre en lumière les avancées scientifiques et cliniques réalisées au sein des pôles de recherche biomédicale Lyon-Est et Lyon-Sud. À travers une série de communications et de conférences scientifiques, nous vous proposerons un panorama des dernières découvertes et projets en cours.

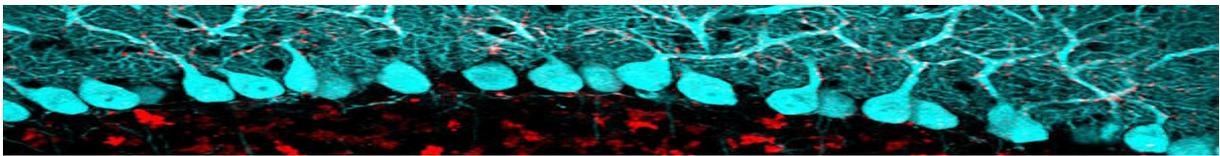
Le programme comprendra des présentations de jeunes chercheurs et chercheuses, des sessions de posters et de communications par des doctorant·e·s et post-doctorant·e·s, ainsi qu'un retour sur les faits marquants de l'année écoulée et sur les projets R&D soutenus par la SFR. La journée sera ponctuée par une conférence plénière animée par Hélène Puccio (INMG) et se conclura par une table ronde conviviale.

Nous vous informons que les prix des meilleures présentations de posters et de communications orales seront attribués à l'issue de la journée, et c'est vous, participants et participantes, qui aurez la responsabilité de voter pour désigner les lauréat·e·s.

Nous tenons à remercier chaleureusement nos sponsors : Bionox, Proteintech, CliniSciences, Enzo Biochem, Proméga ainsi que Roth-Sochiel, pour leur précieux soutien.

Nous vous souhaitons une excellente journée scientifique, riche en échanges et en découvertes !

L'équipe d'organisation – Emma Fraimbault, Zélie Bouveret, Gaëtan Thivolle, Clara Gil
et le bureau de la SFR Lyon Est



La SFR Santé Lyon Est

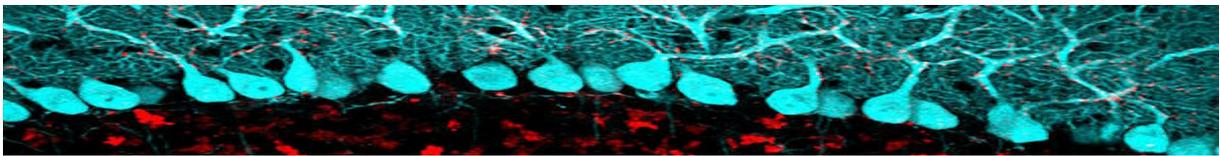
La SFR Santé Lyon-Est est une Fédération de Recherche qui réunit des laboratoires dont les recherches ont pour ambition l'acquisition de nouvelles connaissances et le développement d'applications biomédicales.

Elle rassemble ainsi 13 laboratoires de recherche dont 5 équipes universitaires, situées majoritairement sur le pôle hospitalo-universitaire Est, mais aussi sur les campus Lyon-Sud et La Doua de l'Université Lyon 1.

La SFR est aussi une unité de service soutenue par l'Université Lyon 1, le CNRS et l'INSERM qui regroupe 13 plateformes technologiques (<https://sfrsantelyonest.univ-lyon1.fr/>). Ces plateformes couvrent de grands domaines de compétence : animaleries, génomique, microscopie et analyse d'images, exploration fonctionnelle et imagerie du vivant, gestion de données cliniques, cellules souches, ...

Un trait marquant de la SFR est la **multidisciplinarité**, que l'on retrouve aussi bien dans la diversité des domaines de recherche des laboratoires et des approches utilisées que dans celle des ressources technologiques des plateformes. Dans ce contexte, le rôle de la SFR est de créer les conditions pour que thèmes de recherche et technologies se croisent et s'enrichissent mutuellement, par exemple par le biais de l'animation scientifique ou des projets R&D.



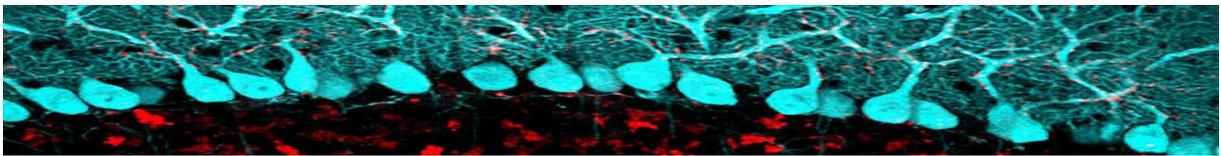


Unités contributrices

- 2 centres de recherche :
 - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL) INSERM U1052 - CNRS UMR5286
 - Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL) INSERM U1028 - CNRS UMR5292

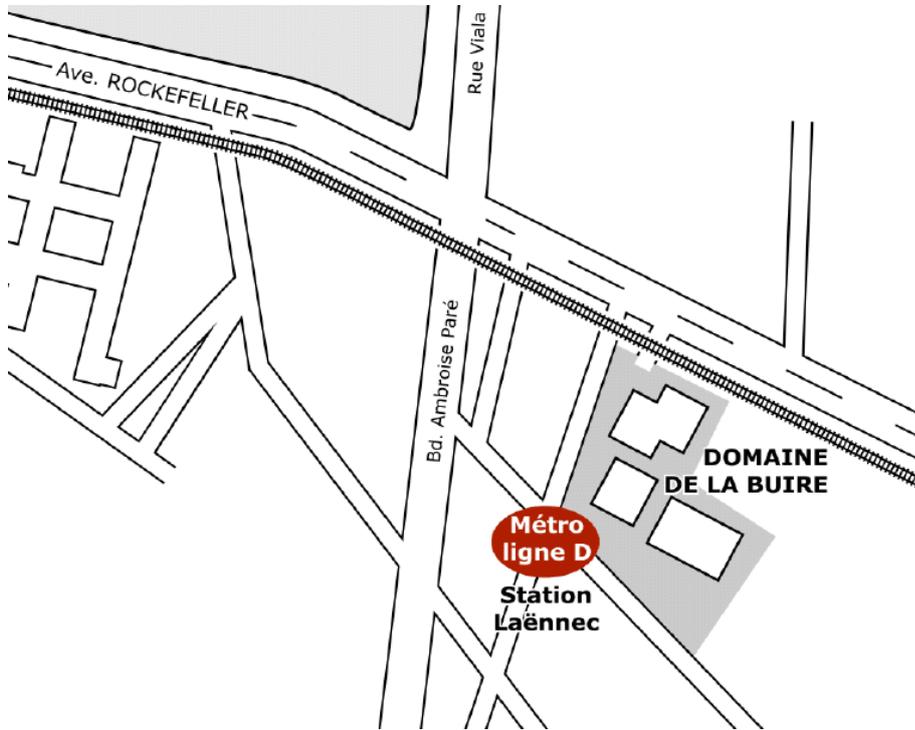
- 13 laboratoires de recherche :
 - MéLiS : Mécanismes en sciences intégratives du vivant (INSERM U1314 – CNRS UMR 5284 – UCBL)
 - PGNM : Physiopathologie et Génétique du Neurone et du Muscle (INSERM U1315 – CNRS UMR 5261- UCBL)
 - CREATIS : Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l’Image pour la Santé (INSERM U1206 – CNRS UMR 5220)
 - LYOS : Physiopathologie, Diagnostic et Traitements des Maladies Osseuses (INSERM U1033)
 - LabTAU : Thérapie et Applications des Ultrasons (INSERM U1032)
 - CarMeN : Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition (INSERM U1060 – UCBL – INRAE 1397)
 - SBRI : Institut Cellule Souche et Cerveau (UMRS 1208 INSERM – UCBL – INRA)
 - U1213 Nutrition : Nutrition Diabète et cerveau (INSERM U1213)
 - VirPath : Grippe, de l’émergence au contrôle CIRI VIRPATH
 - ISC : Institut des Sciences Cognitives (CNRS UMR 5229) o Hémostasie & Thrombose : UCBL UR4609
 - EA 7426 : Pathophysiology of Injury-induced Immunosuppression (EA 7426)
 - LIBM EA 7424 : Equipe Biologie vasculaire et du globule rouge (LIBM EA 7424)

- 13 Plateaux techniques :
 - Modèles biologiques :
 - ALECS Module SPF
 - ALECS Module Conventionnel
 - Animalerie Rockefeller
 - Aniphy
 - iXplora
 - Animalerie Zebrafish
 - PRIMAGE
 - SEGiCel
 - Primastem
 - P-PAC
 - Instrumentation scientifique :
 - CIQLE
 - CyLE
 - CERMEP
 - ProfileXpert

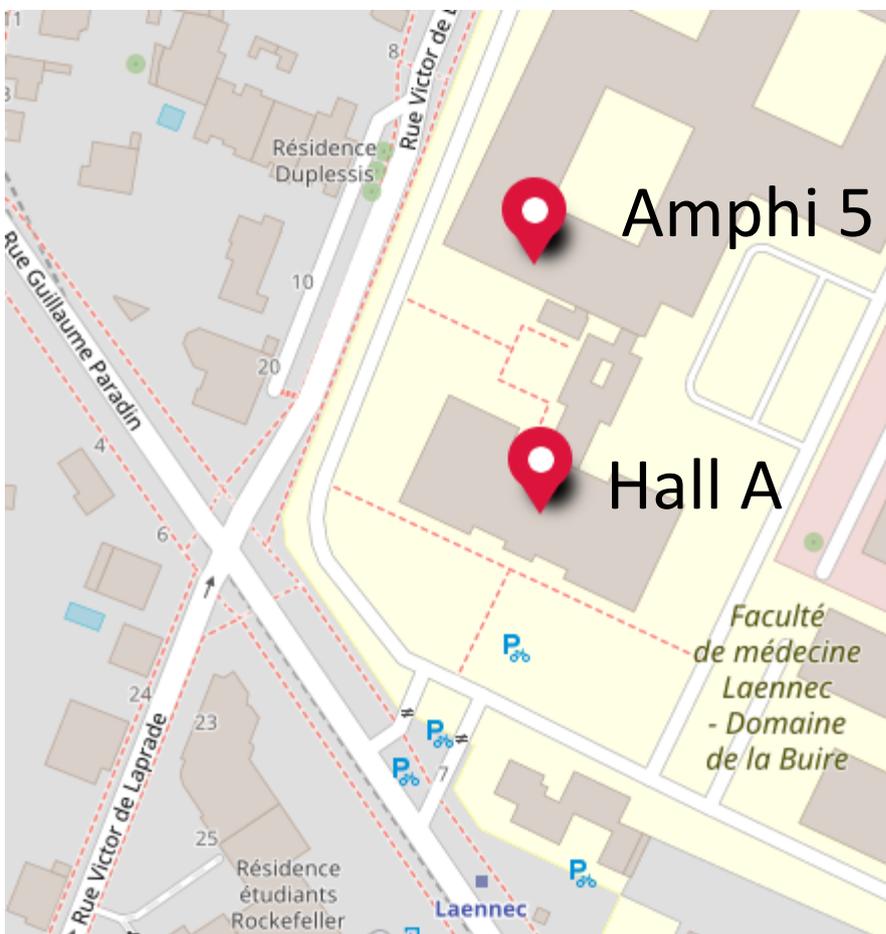


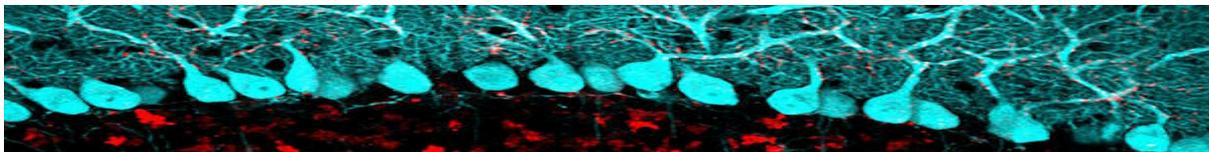
Plan

accès au site de Laënnec/La Buire



accès au hall A bat. A rdc et à l'amphi 5 bat. B rdc





Sponsors



Bionox

Depuis plus de 25 ans, BIONOX est à votre service, pour la conception et la réalisation d'équipements sur-mesure pour votre laboratoire de recherche.



Proteintech

Proteintech Group a été fondé en 2001 par un groupe de scientifiques qui, à l'époque, participaient activement à des recherches financées par les NIH. L'un des fondateurs initiaux et actuel PDG, le Dr Jason Li, était professeur associé d'immunologie à l'Université de l'Illinois à Chicago pendant les années de création de la société. Il explique les raisons de la création de Proteintech : « AU CŒUR DE NOTRE ASPIRATION SE TROUVAIT UNE SOCIÉTÉ POUR LES SCIENTIFIQUES PAR LES SCIENTIFIQUES ; UN FOURNISSEUR D'ANTICORPS QUI OFFRIRAIT L'AVANTAGE AUX CHERCHEURS - ET NON AUX INVESTISSEURS. En tant que société fondée par des scientifiques, Proteintech Group reconnaît les efforts inlassables et les sacrifices consentis par les chercheurs pour faire avancer la découverte scientifique. Proteintech vise à répondre au dévouement de ses clients à la recherche en fournissant des réactifs fiables et de haute qualité qui contribuent à l'obtention de résultats reproductibles.



Promega

Promega Corporation est un leader mondial dans l'application de la biochimie et de la biologie moléculaire au développement de produits innovants et de grande valeur pour les sciences de la vie. La mission de Promega est la suivante : Être le fournisseur le plus réactif de réactifs biologiques et de systèmes de réactifs utilisés dans la recherche et les applications technologiques dans le monde entier.



CliniSciences

En tant que distributeur reconnu dans le secteur de la recherche scientifique et du diagnostic, CliniSciences se positionne comme un acteur clé faisant le lien entre les fabricants de produits de qualité du monde entier et les chercheurs en Europe et en Amérique du Nord. CliniSciences se positionne comme étant à la fois au service des clients et des fabricants : Des clients en répondant à leurs besoins dans des domaines aussi variés que la biologie cellulaire, l'immunologie, l'oncologie, la biochimie ou la recherche végétale. Des fabricants en jouant un rôle de relais local pour les aider à identifier leurs clients potentiels et interagir avec eux.



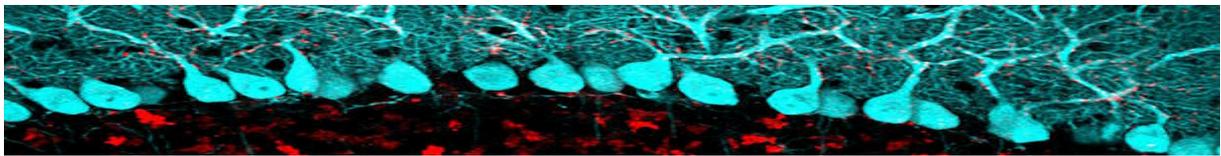
Enzo Biochem

Depuis plus de 45 ans, Enzo fournit des technologies habilitantes dans le domaine des sciences de la vie pour la recherche, la découverte de médicaments, le développement de médicaments et les solutions de diagnostic. Nous sommes des pionniers de l'étiquetage et de la détection, motivés par notre engagement à servir nos clients et à les aider dans leur quête d'innovation. Notre approche centrée sur le client, ainsi que nos équipes d'experts scientifiques hautement spécialisés, nous permettent d'être de véritables partenaires scientifiques. Notre expertise technologique permet à nos clients de réaliser leurs prochaines grandes découvertes. En nous appuyant sur plus de 500 brevets, nos produits rigoureusement validés avec plus de 160 000 citations, notre R&D de classe mondiale et notre fabrication en interne, nous alimentons les avancées qui ouvrent la voie à un monde plus sain.



ROTH-SOCHIEL

La société ROTH-SOCHIEL, fournisseur de matériel de laboratoire, réactifs de biotechnologies et de produits chimiques, vous accompagne dans votre quotidien pour vos recherches, vos analyses et vos productions. Nous développons constamment nos gammes de produits (<https://www.carlroth.com/fr/fr/search?searchPageType=new&q=:relevance-desc:eyeCatcherCodes:new&clearComponentSelect=true>). Nous sommes fiers de vous présenter notre nouvelle gamme d'excipients ROTI-Pharm et notre gamme de produits pour l'impression 3D : <https://www.carlroth.com/fr/fr/Pharmazeutische-Hilfsstoffe-nach-EXCiPACT-Standard> <https://www.carlroth.com/fr/fr/3D-Druck>



Programme

Accueil 8h30

Projet R&D : Amphi 5 bat. B rdc

9h00 Pierre Courault

9h15 Hubert Leloup

9h30 CERMEP

9h40 CyLE

Jeunes chercheurs et jeunes chercheuses : Amphi 5 bat. B rdc

9h50 Gaëtan Juban

10h05 Julie Leca

10h20 Justine Vily-Petit

10h35 Patricia Rousselle (Faits marquants)

Pause-Café (20 Min)

Faits marquants : Amphi 5 bat. B rdc

11h10 Alexandre Bancet (jeune chercheur)

11h25 Bénédicte Ballanger

Session Poster (50 min) Hall A bat. A rdc 🏆

Déjeuner 1h20

Conférence Plénière : Amphi 5 bat. B rdc

13h50 Hélène Puccio

Communications Orales : Amphi 5 bat. B rdc 🏆

(Format 6 mins de présentations + 3 de question)

14h35 Noémie Meynieux

14h45 Aurélie Brécier

14h55 Sébastien Martinez

15h05 Marina Habib

15h15 Kamela Nikolla

15h25 Esteban Vieuxmaire

Pause (20 min)

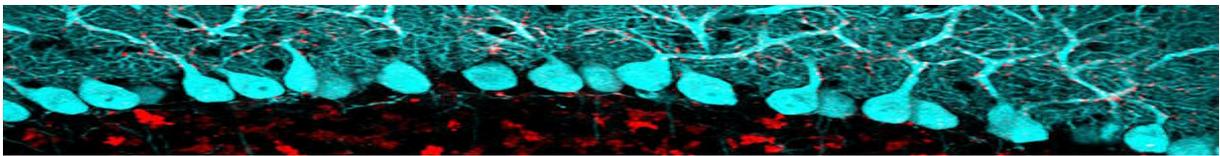
Jeunes chercheurs et jeunes chercheuses : Amphi 5 bat. B rdc

15h55 Gaëlle Boncompain

16h10 Ivan Suarez

16h25 Vincent Magloire

16h40 Prix + Table ronde jeunes chercheurs/chercheuses et doctorants / doctorantes



Conférence plénière

Mécanismes fondamentaux et pathophysiologiques impliqués dans les ataxies - Hélène PUCCIO - INMG PGNM

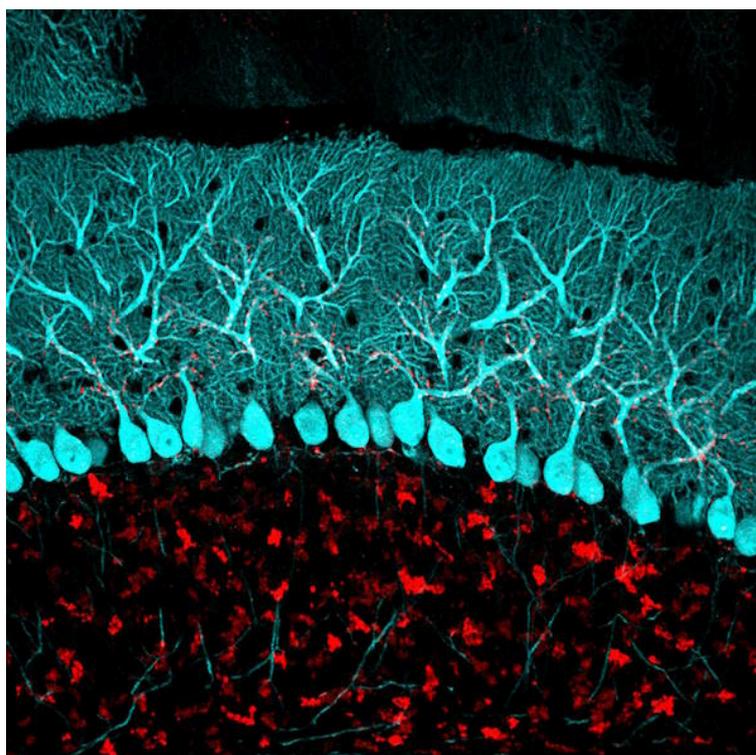
Les ataxies héréditaires sont un ensemble disparate de troubles neurologiques gravement invalidantes causées par la dégénérescence du cervelet et/ou de la moelle épinière. La prévalence des ataxies héréditaires est estimée à 1/20 000 individus en Europe, et pourtant il n'existe pas de traitements spécifiques pour la plupart d'entre elles.

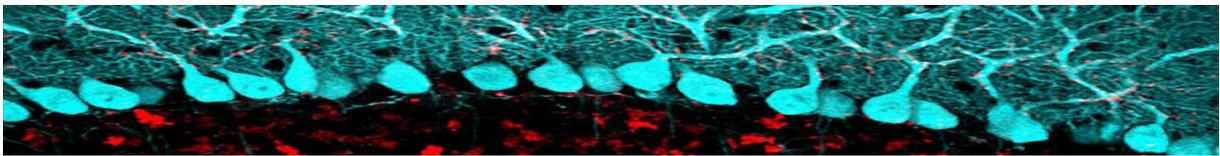
Notre recherche est axée sur la compréhension de la pathophysiologie des ataxies, la découverte de biomarqueurs pour ces maladies et le développement d'approches thérapeutiques. De plus, en étroite collaboration avec les cliniciens, nous développons de nouveaux outils de diagnostic pour les ataxies cérébelleuses et identifions de nouveaux gènes responsables d'ataxie.

Nous nous intéressons principalement à deux ataxies héréditaires différentes : l'ataxie de Friedreich (AF) et l'ataxie cérébelleuse récessive autosomique 2 (ARCA2), liées à deux voies mitochondriales essentielles : respectivement la biosynthèse des centres fer-soufre (ICS) et la biosynthèse de la coenzyme Q10 (CoQ10).

L'ataxie de Friedreich (AF), l'ataxie héréditaire la plus courante, est caractérisée par une ataxie sensitive et spinocérébelleuse progressive associée à une cardiomyopathie hypertrophique. La mutation majeure est une expansion GAA dans le premier intron du gène *FXN*. Dans l'AF, l'expansion GAA conduit à l'hétérochromatinisation du locus, ce qui entraîne une diminution drastique de la transcription du gène *FXN*. La maladie résulte de la perte de fonction de frataxine, une protéine mitochondriale hautement conservée impliquée dans la biogénèse de l'ISC, des cofacteurs protéiques essentiels impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires.

L'ataxie cérébelleuse récessive autosomique 2 (ARCA2) est caractérisée par une ataxie et une atrophie cérébelleuse et est associée à une insuffisance à l'effort. La plupart des patients présentent une légère carence en CoQ10 dans les biopsies musculaires. ARCA2 résulte de mutations dans le gène *ADCK3/COQ8A* qui code pour une protéine mitochondriale ayant un rôle régulateur dans la biosynthèse du CoQ10.





Projets R&D

CERMEP – centre d'imagerie multimodale et translationnelle

Radu Bolbos 1, *, @ , Caroline Bouillot 2, @ , Marco Valdebenito 3, @ , Luc Zimmer 2, 4, @

1 : Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), *Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS*

2 : Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL), *Université Claude Bernard - Lyon I (UCBL) 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex - France*

3 : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris - France*

4 : Hospices Civils de Lyon (HCL), *Hospices Civils de Lyon, 3 Quai des Célestins 69002 Lyon - France*

* : Auteur correspondant

Le CERMEP (Centre d'Étude et de Recherche Multimodal Et Pluridisciplinaire) est un centre d'imagerie *in vivo* multimodale et translationnelle dédié à la recherche biomédicale fondamentale et clinique. A ce titre, le CERMEP fait partie des réseaux nationaux France Life Imaging (FLI) et Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie (IBISA).

Le département d'imagerie préclinique Animage du CERMEP a pour objectif de proposer aux chercheurs académiques ou industriels des méthodes d'imagerie *in vivo* pour l'exploration anatomique, moléculaire et fonctionnelle du petit animal de laboratoire (souris, rat, cobaye, ...).

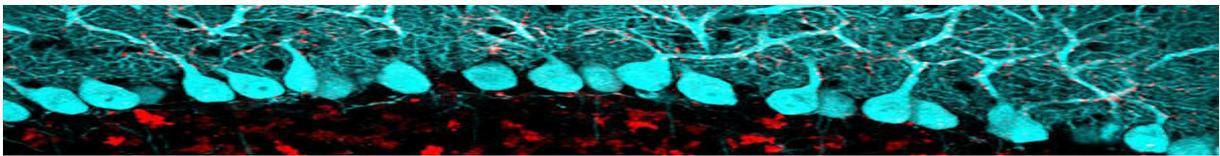
En termes d'équipement d'imagerie, ANIMAGE dispose d'une caméra hybride μ TEP - μ Scanner X SIEMENS Inveon*, d'un μ IRM 7T BRUKER BioSpec* et d'un système d'imagerie fonctionnelle ultrasonore FUS ICONEUS.

Tous les imageurs sont équipés d'anesthésie gazeuse, d'un poste de contrôle et de suivi physiologique qui servent d'outils de monitoring des animaux tout au long des expérimentations, ponctuelles ou longitudinales.

Une salle de chirurgie est mise à la disposition des expérimentateurs, à proximité immédiate des imageurs. Équipée de deux paillasse, disposant de postes d'anesthésie gazeuse, système de monitoring, microscopes, cadres stéréotaxiques, hotte aspirante, etc., cette salle permet la préparation des modèles animaux ou des journées de formations.

Une animalerie conventionnelle (type A1) permet d'héberger les animaux pendant la durée du protocole d'imagerie. Ces locaux sont agréés par les services vétérinaires pour l'hébergement de plusieurs espèces animales (souris, rat, cobaye, lapin, porc) ainsi que pour l'accueil en ambulatoire (primate non-humain, ovin, caprin). La structure « Bien-Être Animal » interne au CERMEP accompagne les investigateurs dans leur demande d'autorisation de projet utilisant des animaux à des fins scientifiques (APAFIS – Comité d'éthique) et conseille des utilisateurs pour l'application des 3R.

L'imagerie préclinique *in vivo* permet de réduire les effectifs d'animaux par les possibilités de suivi longitudinal du même individu, ainsi que de raffiner les travaux menés par des approches non invasives. Enfin, les approches utilisées s'intègrent dans les travaux de recherche translationnelle menés au CERMEP chez le gros animal et l'Homme.



Jeunes chercheurs et chercheuses

Cibler la résolution de l'inflammation dans la myopathie de Duchenne

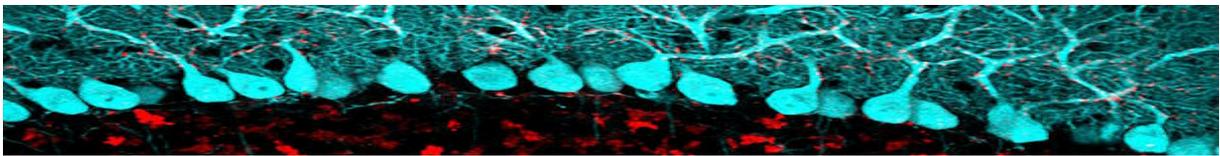
Gaëtan Juban 1, @

1 : Institut NeuroMyoGène, CNRS : UMR5310, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard - Lyon I (UCBL)

Le muscle strié squelettique est un tissu contractile composé de myofibres multinuclées qui est capable d'une régénération complète après une lésion aigüe. L'inflammation, et plus particulièrement les macrophages jouent un rôle essentiel au cours de la régénération musculaire. Après la lésion, les monocytes sanguins infiltrent le muscle endommagé et se différencient en macrophages pro-inflammatoires qui phagocytent les débris cellulaires et stimulent la prolifération des cellules souches musculaires. La phagocytose, sous contrôle du senseur métabolique AMPK, induit la résolution de l'inflammation via un changement de phénotype des macrophages qui deviennent anti-inflammatoires. Ils favorisent alors la différenciation et la fusion des cellules souches musculaires ainsi que la production de matrice extracellulaire par les cellules fibroblastiques.

Les myopathies dégénératives telles que la myopathie de Duchenne (DMD) sont causées par des lésions permanentes du tissu musculaire conduisant à une inflammation chronique, de la fibrose et une perte progressive de la fonction musculaire. Dans ce contexte, nous avons montré que la résolution de l'inflammation est altérée, avec la présence d'une population de macrophages pro-inflammatoires/pro-fibrotiques. L'activation indirecte du régulateur métabolique AMPK est bénéfique en induisant la résolution de l'inflammation par les macrophages, conduisant à une amélioration de la fonction musculaire chez la souris, établissant le changement inflammatoire des macrophages comme cible thérapeutique pertinente dans la DMD.

Cependant, les activateurs allostériques les plus efficaces peuvent être toxiques et ne sont pas utilisables in vivo. Afin de répondre à ce problème, nous avons encapsulé un de ces activateurs, le composé 991, dans des nanoparticules. Nos résultats montrent que l'encapsulation dans les nanoparticules permet de prévenir les effets toxiques du composé 991 chez la souris. De plus, ces nanoparticules permettent d'atteindre les macrophages musculaires afin de réduire leur propriétés pro-fibrotiques et de restaurer la résolution de l'inflammation, ce qui s'accompagne d'une amélioration de l'homéostasie musculaire. Ces résultats identifient donc l'utilisation de nanoparticules chargées en activateurs allostériques de l'AMPK comme une stratégie pertinente pour moduler l'inflammation et améliorer l'homéostasie musculaire dans la myopathie de Duchenne.



Impact des mutations IDH sur la dynamique de la niche médullaire dans les pathologies myéloïdes

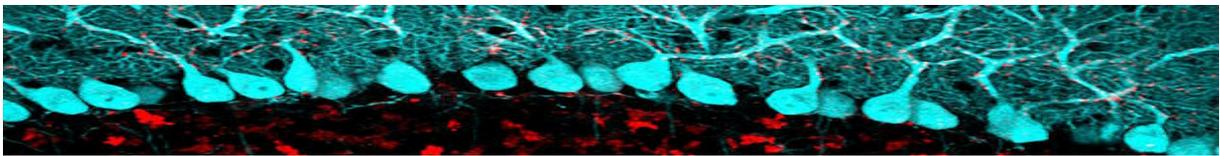
Julie Leca 1, @

1 : CRCL - UMR INSERM 1052 CNRS 5286 - Centre Léon Bérard (CRCL), *Université Claude Bernard Lyon 1, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - UMR Inserm 1052 - CNRS 5286 - UCBL - CLB, Lyon, France, 28 Rue Laennec 69008 LYON - France*

Dans la plupart des pathologies cancéreuses, on décrit deux compartiments: les cellules tumorales et leur microenvironnement. Les cellules tumorales portent des mutations ou modifications épigénétiques qui impactent leurs propriétés au niveau intrinsèque. Le microenvironnement est composé de différents acteurs cellulaires et acellulaires qui peuvent aussi modifier les propriétés des cellules tumorales mais de manière extrinsèque. Ces deux compartiments communiquent à travers un dialogue intercellulaire bidirectionnel qui participe à tous les stades de la pathologie cancéreuse.

L'étude du dialogue intercellulaire entre les cellules tumorales et leur microenvironnement a été le fil conducteur de mon parcours scientifique. Tout d'abord, lors de ma thèse, où j'ai étudié le dialogue existant entre les cellules tumorales et les fibroblastes associés à la tumeur dans le cancer pancréatique, sous la direction du Dr Richard Tomasini (Centre de recherche en cancérologie de Marseille). J'ai ensuite changé de thématique en rejoignant le laboratoire du Pr. Tak Mak au Canada, immunologiste et pionnier des modèles murins génétiquement modifiés pour mon postdoctorat. J'y ai étudié les mutations de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) dans le contexte des maladies hématologiques (Princess Margaret Cancer Center, Toronto). Les mutations IDH sont décrites dans plusieurs cancers, mais sous différentes formes. Selon les pathologies on retrouve des mutations touchant les gènes IDH1 ou IDH2. J'ai travaillé sur un sous-type particulier de lymphome T périphérique dans lequel la mutation IDH2 est fréquemment retrouvée. En développant le premier modèle murin muté pour IDH2, j'ai pu démontrer que les cellules T mutées pour IDH2 modifiaient leur environnement et en particulier les cellules B avoisinantes via des interactions physiques ligand/récepteur ou la sécrétion de cytokines, les poussant vers une différenciation plasmocytaire. En parallèle, j'ai aussi utilisé d'autres modèles murins pour étudier les effets des mutations IDH1 et IDH2 dans un autre contexte, celui de la leucémie myéloïde aigüe, en me concentrant sur les cellules tumorales afin de tester plusieurs agents thérapeutiques.

J'ai finalement rejoint le laboratoire du Dr Maguer-Satta au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, spécialiste des cellules souches et de leurs interactions avec la niche médullaire, pour continuer mes recherches sur IDH, tout en intégrant de nouvelles expertises scientifiques et technologiques propres à l'équipe. Après avoir obtenu un poste de chargée de recherche au CNRS je continue donc mes recherches sur les leucémies myéloïdes aiguës au sein de cette équipe. En effet, les leucémies myéloïdes aiguës sont le seul contexte où les deux mutations IDH1 et IDH2 sont retrouvées. Si ces deux mutations ont des conséquences communes, certaines de leurs fonctions pourraient différer. Les cellules leucémiques évoluent avec la niche médullaire, un microenvironnement très spécifique. En combinant des approches de biologie moléculaire, de génomique et de modèles 3D innovants, nous cherchons à déterminer si les interactions entre les cellules leucémiques et leur niche ne diffèrent pas en fonction des mutations IDH1 et IDH2, ce qui pourrait avoir un important impact thérapeutique.



Adaptation des mécanismes de transport des protéines lors de la différenciation cellulaire.

Gaëlle Boncompain 1, @

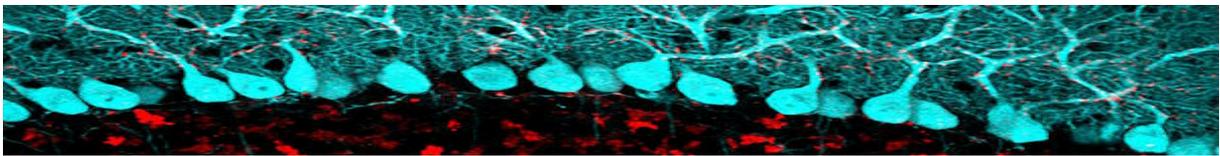
1 : Institut Neuromyogène - PGNM, UCBL CNRS UMR5261 INSERM U1315

L'architecture moléculaire de nos cellules est primordiale pour leur fonction et est en partie façonnée par le trafic membranaire. Des défauts d'organisation intracellulaire et du transport des protéines contribuent à diverses maladies. L'adressage correct des protéines est essentiel à la transduction des signaux, à l'intégrité des tissus ou à la régulation des flux ioniques. Il est désormais clair qu'il existe une diversité de voies sécrétoires dépendantes de l'appareil de Golgi et que divers mécanismes et machineries moléculaires sont mises en œuvre pour le transport des protéines. Les régulateurs spécifiques du transport de protéines d'un type cellulaire différencié sont encore inconnus.

Nous explorons l'adaptabilité des voies de sécrétion pour répondre à des besoins sécrétoires spécifiques en utilisant des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSc) différenciées en chondrocytes et cardiomyocytes. Les chondrocytes sécrètent abondamment des composants du cartilage articulaire et les cardiomyocytes sécrètent de petites protéines impliquées dans le maintien de la viabilité des cardiomyocytes.

La fonction sécrétoire de l'appareil de Golgi dans les modèles basés sur les iPSc est analysée par analyse protéomique spécifique de l'appareil de Golgi et de façon dynamique à l'aide du test RUSH (Retention Using Selective Hooks) combinée à l'imagerie en temps réel.

Notre étude vise à mieux comprendre la capacité d'adaptation de l'appareil de Golgi lorsque des besoins de sécrétion spécifiques sont requis et à explorer la spécialisation des fonctions cellulaires lors de la différenciation.



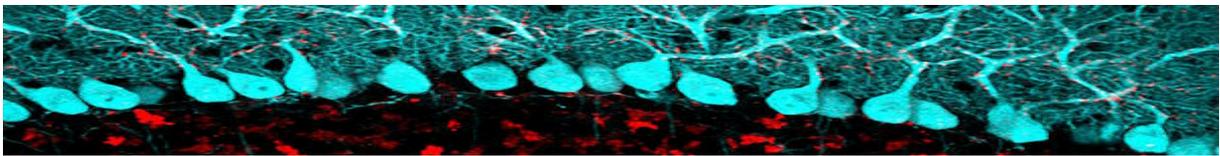
Contrôle de l'excitabilité neuronale et épilepsie :

Vincent Magloire 1, @

1 : Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), *Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), CNRS UMR 5292, INSERM UMRS 1028, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 462 Neurocampus Michel Jouve, 95 boulevard Pinel, 69500 Bron - France*

Pourquoi, avec des dizaines de milliards de neurones, principalement excitateurs, le cerveau n'est-il pas continuellement excité ? Cette question reste un mystère tant sur le plan physiologique que pathologique. Ainsi, malgré des décennies de recherche, la raison pour laquelle les crises épileptiques surviennent à un moment donné plutôt qu'un autre est très mal comprise. Notre recherche s'inscrit dans la veine d'études visant à comprendre comment le cerveau contrôle l'excitabilité neuronale en se focalisant sur la compréhension du système inhibiteur corticale et l'exploration de régulateurs clés, les neurotransmetteurs (NTs) et neuromodulateurs (NMs). Pour cela, j'étudie les réseaux neuronaux à l'interface entre activité physiologique et épileptique et utilise des méthodes d'électrophysiologie couplées aux techniques d'imagerie (tel que la photométrie) sur divers modèles animales ex vivo et in vivo. Dans le cadre de la journée scientifique de la SFR Santé Lyon Est de cette année, je présenterais nos récents travaux sur le système inhibiteur et son rôle dans le déclenchement des crises épileptiques et partagerais nos ambitions de recherche pour les années à venir ici à Lyon.

Control of neuronal excitability and epilepsy: There are tens of billions of neurons in the brain, the vast majority of which are excitatory. In this context, it is remarkable that the brain is not more prone to hyperexcitability, with seizures arising only in very specific conditions. However, despite decades of effort, why seizures occur when they do remains poorly understood. Our research aims at understanding how the brain controls neuronal excitability by looking at the inhibitory system as well as key regulators, neurotransmitters (NTs) and neuromodulators (NMs), at the transition between normal and hyperexcitable epileptic states. For this, we use a combination of electrophysiological and imaging methods in various animal models ex vivo and in vivo. During the "journée scientifique de la SFR Santé Lyon Est", I will present our recent research on the role of inhibition in seizure generation and will share our research ambition for the foreseeable future here in Lyon.



Mechanisms regulating focused ultrasound neurostimulation: findings from in vitro to in vivo neural models.

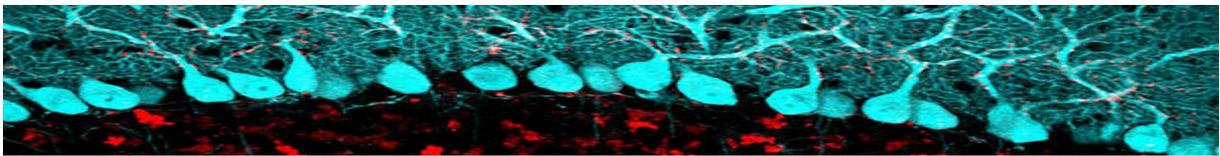
Ivan Suarez Castellanos ^{1, @}

¹ : LabTAU - INSERM U1032, *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard-Lyon I - UCBL (FRANCE), CLB Centre Léon Bérard*

Focused Ultrasound (FUS) is an exciting alternative to standard neurostimulation strategies on account of its non-invasive targeting capabilities. Describing the biological and biochemical mechanisms underlying the generation, transmission and propagation dynamics of evoked FUS neural responses is thus a crucial step for the development of this promising technology.

My research consists in developing hybrid platforms integrating custom-made FUS devices with techniques commonly used in the field of neurosciences for the investigation of local electrophysiological and neurochemical alterations produced by FUS. The objective here is to consolidate the results of FUS exposure in neural models of increasing anatomical and physiological complexity to produce a unifying model of FUS neurostimulation/modulation.

The results of FUS stimulation obtained on various neural models ranging from in vitro differentiated neural progenitor cell lines, to ex vivo murine hippocampal brain slices, to in vivo experimentation on rodents will be showcased. The results of this work support FUS neurostimulation/modulation as a novel and promising technology for treatment of various neurological disorders.



La Néoglucogénèse Intestinale : quand l'intestin produit du glucose pour lutter contre l'obésité et les troubles mnésiques.

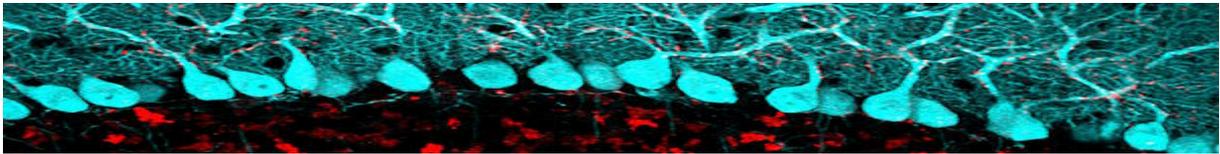
Justine Vily-Petit 1, @

1 : U1213 Nutrition, Diabète et Cerveau, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard-Lyon I - UCBL (FRANCE)

L'obésité est une maladie chronique qui favorise l'apparition de complications à la fois métaboliques et comportementales, puisqu'elle contribue au déclin cognitif en augmentant le stress, l'anxiété et en altérant la mémoire. Dans ce contexte, la néoglucogénèse intestinale (NGI) correspond à la capacité de l'intestin de produire du glucose en dehors des repas. Grâce à une détection locale par le système nerveux entérique et un relais central, la NGI active de nombreuses aires cérébrales, dont l'hypothalamus et l'amygdale, deux composants du système limbique qui sont également impliqués dans le contrôle de la balance énergétique.

L'activation de la NGI par des modifications nutritionnelles ou génétiques exerce des effets bénéfiques sur le métabolisme et le comportement. Plus précisément, la création d'un modèle d'activation génétique de la NGI a permis de montrer ses effets anti-obésité, anti-diabète et anti-stéatose hépatique. De façon intéressante, la NGI augmente la thermogénèse du tissu adipeux brun, favorisant la dépense énergétique et contribuant à la lutte contre l'obésité. D'autre part, les comportements de type anxieux et dépressif et les capacités mnésiques sont également améliorés par la NGI.

Par conséquent, cibler la NGI pourrait représenter une stratégie innovante pour lutter contre les maladies métaboliques et comportementales consécutives à l'obésité, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques innovantes.



Faits Marquants

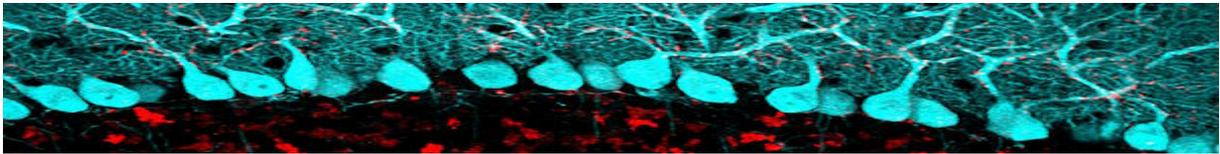
Etude in vivo du rôle du système noradrénergique dans la maladie de Parkinson.

Bénédictte Ballanger 1, @

1 : Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL)

INSERM U1028-CNRS UMR5292

La dégénérescence du système noradrénergique est désormais considérée comme un signe clé de la maladie de Parkinson, mais ses conséquences sur les symptômes de la maladie sont encore peu connues. Dans notre récente étude, nous avons évalué deux aspects du système noradrénergique chez des patients parkinsoniens et des sujets sains à l'aide d'imageries spécialisées : l'IRM sensible à la neuromélanine pour observer les cellules pigmentées du locus coeruleus et la TEP (tomographie par émission de positons) avec le traceur ^{11}C -yohimbine pour mesurer pour la première fois *in vivo* la densité des récepteurs α_2 -adrénergiques. Nos résultats mettent en évidence une altération complexe du système noradrénergique dans la maladie de Parkinson en lien avec la symptomatologie non-motrice mais aussi motrice. Ces résultats renforcent l'importance de rechercher de nouveaux médicaments ciblant ce système, notamment les récepteurs α_2 -adrénergiques, pour améliorer le traitement de la maladie de Parkinson.



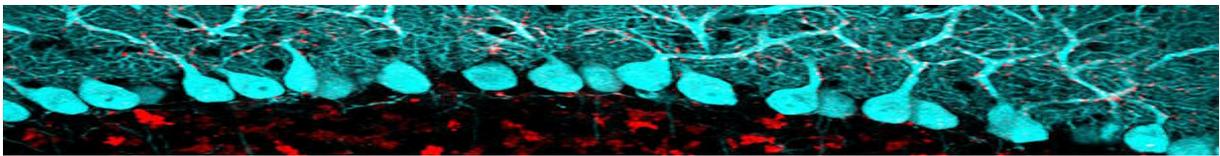
Apport de la microscopie électronique pour l'étude des mécanismes d'adhérence cellulaire dans la peau

Patricia Rousselle ¹,

1 : Laboratoire Dialogue Cellules / Microenvironnement et Réparation Tissulaire

LBTI - UMR 5305 - Université Lyon 1

La jonction dermo-épidermique (JDE) est un type particulier de matrice extracellulaire qui tapisse la face basale de l'épiderme dans la peau, servant de barrière physique tout en permettant l'échange de nutriments. Fonctionnellement, elle joue de multiples rôles complexes dans le maintien de l'homéostasie épidermique en transmettant des signaux mécaniques et biochimiques aux cellules, sculptant l'épiderme dans son ancrage, sa forme et son épaisseur. L'ancrage de l'épiderme repose sur la liaison de récepteurs de la famille des intégrines à quelques domaines matriciels spécifiques dans la JDE, façonnant via le squelette cellulaire la géométrie caractéristique des kératinocytes. Un dialogue bidirectionnel est généré au sein de ces complexes d'adhérence. Ceci permet à la JDE d'assurer la transmission de signaux intracellulaires chimiques ou mécaniques modulant selon les cas l'adhérence, la migration, la prolifération et la différenciation et être échafaudée/sculptée en retour. Ce contrôle du comportement cellulaire est crucial pour les fonctions importantes de l'épiderme comme son renouvellement ou sa régénération lors de la cicatrisation des plaies.



Communications orales

Comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles de la mémoire dans la Neuromyéélite Optique

Noémie Meynieux 1, *, @ , Anne Ruiz 1, 2, *, @ , Aseel El Hajj 1, *, @ , Justine Couturier 1, 3, *, @ , Bernard Martinet 3, *, @ , Gaël Malleret 1, *, @ , Romain Marignier 1, 2, 4, *, @ , Paul Salin 1, *, @

1 : FORGETTING, Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), CNRS UMR5292, INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, CH Le Vinatier, 95 bd Pinel, bat B13 59 69677 Bron cedex - France

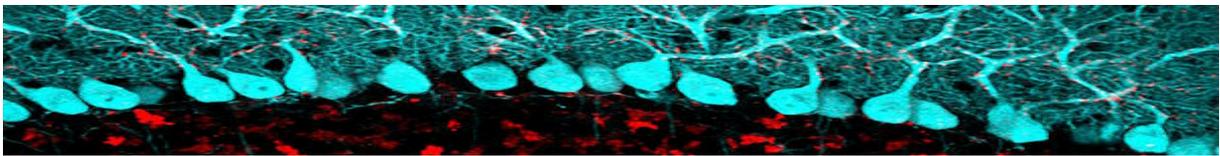
2 : Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, GenCyTi platform, CNRS UMR5292, Inserm U1028, 69500, Bron Université de Lyon, Université Lyon 1

3 : Team 3 : Integrative transplantation, HLA, Immunology and genomics of kidney injury (Team 3 - U1064 Inserm - CR2TI) CHU Nantes, Nantes Université, INSERM, Centre de Recherche Translationnelle en Transplantation et Immunologie (CR2TI), UMR 1064, ITUN, Nantes, CHU Nantes - Hôtel Dieu - 30 Bd Jean Monnet 44093 Nantes Cedex 01. - France

4 : Service Neurologie A hôpital neurologique Pierre Wertheimer Hospices civiles de Lyon, Hospices Civils de Lyon Service Neurologie A hôpital neurologique Pierre Wertheimer Hospices civiles de Lyon 69677 Bron - France

* : Auteur correspondant

Les troubles du spectre de la Neuromyéélite Optique (NMOSD) sont un groupe de maladies auto-immunes neuroinflammatoires du système nerveux central caractérisées par la présence d'auto-anticorps circulants (NMO-IgG) dirigés contre la protéine aquaporine-4 (AQP4), un canal hydrique astrocytaire, faisant de la NMOSD une astrocytopathie. Comme les auto-anticorps de la NMOSD ciblent principalement la moelle épinière et le nerf optique, l'atteinte cérébrale et les troubles cognitifs ont longtemps été sous-estimés. Cependant, des études récentes révèlent des déficits de la mémoire chez une grande partie des patients. L'objectif de cette étude est de comprendre les mécanismes qui pourraient être à l'origine des troubles de la mémoire dans la NMOSD. Nous émettons l'hypothèse que les NMO-IgG altèrent le dialogue entre les astrocytes et les neurones par la libération de gliotransmetteurs au niveau de la synapse tripartite. Nous avons purifié les NMO-IgG de patients et les IgG de donneurs sains (EFS-IgG) et avons ensuite appliqué les IgG sur des tranches d'hippocampe aiguës de rongeurs adultes afin d'effectuer des enregistrements électrophysiologiques. La potentialisation à long terme (LTP), un mécanisme majeur de la mémoire à long terme, et la transmission synaptique basale ont été étudiées à l'aide d'enregistrements du potentiel postsynaptique excitateur de champ (fEPSP) des synapses des collatérales de Schaffer aux cellules pyramidales CA1 avec l'utilisation d'antagonistes pharmacologiques. Nous montrons que 1) le LTP est inhibée par les NMO-IgG ; 2) les NMO-IgG induisent une dépression rapide de la transmission synaptique médiée par le récepteur AMPA (AMPA) ; 3) La dépression dépendante des NMO-IgG a été bloquée par l'utilisation de PPADS, un bloqueur non spécifique des récepteurs purinergiques P2. Ces résultats suggèrent que, sous l'action des NMO-IgG, l'ouverture des connexines astrocytaires pourrait augmenter la libération d'adénosine triphosphate (ATP) qui active les récepteurs P2X synaptiques. À leur tour, les récepteurs P2X activés induisent une dépression de la transmission médiée par l'AMPA, ce qui peut nuire à la LTP. Une telle atteinte astrocytaire et synaptique pourrait conduire à une altération de la mémoire dans la NMOSD.



Deciphering the role of cortical layer-1 interneurons during sleep oscillations

Aurélie Brécier ^{1, @} , Audrey Hay ²

1 : Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), *Université de Lyon, Université Lyon 1, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 462 Neurocampus Michel Jouvét, 95 boulevard Pinel, 69500 Bron - France*

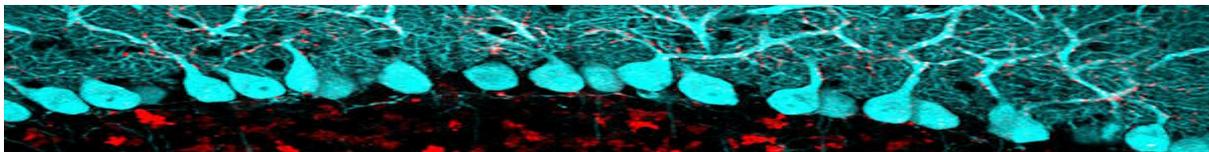
2 : Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), *CNRS, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 462 Neurocampus Michel Jouvét, 95 boulevard Pinel, 69500 Bron - France*

One of the main functions of sleep is to convert everyday experiences into durable memories. This process called memory consolidation involves two principal brain regions: the hippocampus, which initially encodes the information, and the neocortex, which holds the long-term stable memories. Understanding how labile information is transferred from the hippocampus to be consolidated in the neocortex is critical to design therapeutic options for people experiencing memory deficits. There is increasing evidence that information is efficiently transmitted from one area to another when both synchronize their oscillations (Brodt et al., 2023). During non-rapid-eye movement (NREM) sleep, the neocortex displays faster waning and waxing oscillations called spindles (10-16 Hz). On the other side, the hippocampus exhibits sharp wave ripples (SWRs), consisting of fast ripple oscillations (100-250 Hz) nested in a sharp wave. It has been suggested that the temporal coordination of SWRs and spindles support information transfer from the hippocampus to the neocortex during memory consolidation (Schreiner et al., 2024). However, the mechanism underlining this synchronization remains unknown. Recent evidence suggests that layer 1 (L1) NDNF neurons play a pivotal role in sleep oscillation initiation. We hypothesised that these inhibitory neurons are key elements in the neocortical network that efficiently promote hippocampal SWR integration.

L1 NDNF neurons and putative pyramidal cells from layer 2/3 were monitored by Miniscope Ca²⁺ imaging in naturally sleeping and freely moving mice. Sleep oscillations were simultaneously recorded contralaterally in S1, PFC, and CA1.

First, we identified three types of spindles: the ones located in S1 only, in PFC only and the ones co-occurring in S1 and PFC (S1&PFC spindles). Our results show that L1 NDNF neurons, unlike putative pyramidal cells, are specifically active upon S1&PFC spindles. On the other hand, L1 NDNF neurons only respond weakly to CA1 SWRs while putative L2/3 pyramidal cells are inhibited by SWR. Next, we tested the impact of L1 NDNF inhibition on L2/3 neurons via the i.p. injection of CGP, a selective blocker of GABAB receptors. Our results indicate that CGP potentiates the inhibition of L2/3 pyramidal cells upon SWRs and also significantly decreases the proportion of S1&PFC spindles coupled with SWRs. Interestingly, the presence of SWRs within S1&PFC spindles does not impact the activity of L1 NDNF neurons.

Overall we demonstrated that the inhibition of L1 NDNF neurons is dependent on the spindle localisation and that this inhibition is not modulated by the presence of SWRs inside the spindles. Furthermore, L1 NDNF neuron GABABRs-mediated-inhibition seems to impact pyramidal cell activity during SWRs and the coupling probability of SWR and spindles, suggesting the contribution of L1 NDNF to the memory consolidation mechanism.



L'inhibition des PRMTs perturbe les mécanismes de réparation de l'ADN et amplifie l'effet des chimiothérapies dans les cancers du sein triple-négatifs.

Sebastien Martinez ^{1, @}, Charlène Thiebaut ¹, Ludivine Pruvost ¹, Louisane Eve ¹, Rania El-Botty ², Laura Sourd ², Elodie Montaudon ², Ahmed Dahmani ², Heloise Derrien ², Stéphanie Sentis ¹, Coralie Poulard ¹, Elisabetta Marangoni ², Olivier Trédan ¹, Muriel Le Romancer ¹

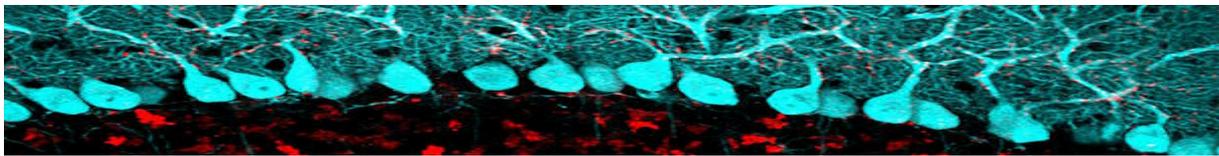
¹ : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (UNICANCER/CRCL), CNRS UMR5286, INSERM U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, F- 69008 Lyon, France., 28, rue Laennec - 69373 Lyon - France

² : Institut Curie - Département de Recherche Translationnelle, Institut Curie, PSL Research University

Le cancer du sein est une maladie hétérogène dans laquelle des altérations de gènes tel que le récepteur aux oestrogènes ER α , le récepteur à la progestérone (PR) et HER2 impactent les caractéristiques cliniques de la maladie et la réponse des patientes aux thérapies ciblées. 80% des tumeurs primaires expriment ER α et les thérapies endocriniennes ont apporté un bénéfice notable en termes de survie. Cependant 15% des patientes présentent des cancers du sein dit triple négatifs, un sous-type de cancer du sein très agressif pour lequel il n'existe pas de thérapie ciblée. Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif sont plus sujettes aux récives et aux métastases. Les options de chimiothérapie courantes pour ces patientes comprennent les anthracyclines, telles que la doxorubicine, et les médicaments à base de platine, comme le carboplatine. Ces chimiothérapies arrêtent ou ralentissent la croissance des cellules cancéreuses en endommageant leur ADN. Cependant, 30 % des patientes développent une résistance, due en grande partie à l'augmentation des mécanismes de réparation de l'ADN, qui permettent aux cellules cancéreuses d'échapper à ces thérapies.

Au cours du processus de réparation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles contribuent à réguler le recrutement et l'activation des protéines de réparation de l'ADN sur les sites endommagés. De nouvelles données suggèrent que la méthylation de l'arginine joue un rôle essentiel dans la réponse aux dommages de l'ADN. PRMT1 et PRMT5, les deux principales protéines arginine méthyltransférases, sont impliquées dans plusieurs voies biologiques, y compris la signalisation de la réparation de l'ADN. La dérégulation des PRMTs est étroitement associée à la résistance aux médicaments anticancéreux en favorisant l'émergence de cellules résistantes aux chimiothérapies et la synthèse d'inhibiteurs spécifiques des PRMTs est un domaine en plein essor. Le ciblage de leur activité enzymatique pourrait sensibiliser les cellules TNBC aux agents chimiothérapeutiques induisant des cassures double-brin de l'ADN.

Nous avons montré que PRMT1 et PRMT5 sont recrutés sur les cassures double-brin de l'ADN induit par les agents chimiothérapeutiques, et qu'ils participent aux voies de réparation de l'ADN. En combinant des inhibiteurs de PRMT1 et PRMT5 avec de la doxorubicine ou du carboplatine, nous altérons la prolifération des cellules tumorales et resensibilisons des modèles dérivés de patientes résistantes aux chimiothérapies in vitro et in vivo. Ces données précliniques justifient l'évaluation clinique des inhibiteurs de la PRMT en tant qu'agents combinatoires pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer du sein triple négatif.



Modulation de la néoglucogénèse intestinale par l'environnement nutritionnel périnatal

Marina Habib 1, *, @ , Adeline Duchampt 2 , Mickaël Zergane 1 , Gilles Mithieux 1 , Amandine Gautier-Stein 1, *, @

1 : UMR-S 1213, INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1, Nutrition, Diabète et Cerveau (NUDICE)

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard - Lyon I (UCBL)

2 : UMR-S 1213, INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1, Nutrition, Diabète et Cerveau (NUDICE)

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard - Lyon I (UCBL)

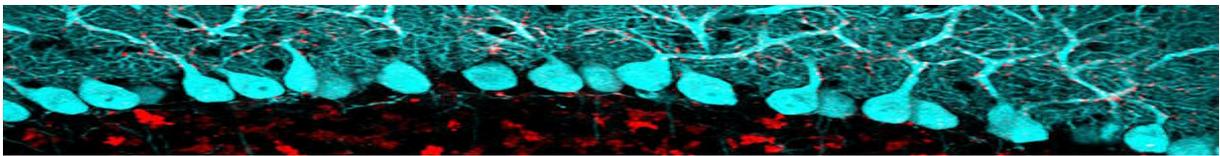
* : Auteur correspondant

Chez l'adulte, l'induction de la néoglucogénèse intestinale (NGI) protège du développement du diabète et de l'obésité induit par un régime hypercalorique, tandis que son absence est suffisante pour induire un état prédiabétique. Chez le nouveau-né, l'induction de la NGI dans une fenêtre développementale spécifique (dans les 15 premiers jours) contrôle les connexions nerveuses entre les noyaux hypothalamiques et l'innervation du tissu adipeux protégeant ainsi les descendants des effets délétères d'un régime hypercalorique. Plusieurs études démontrent l'importance de l'environnement nutritionnel et hormonal dans cette fenêtre périnatale sur le développement métabolique et cognitif. Le profil nutritionnel de la mère influence notamment la programmation métabolique du descendant en modulant la composition du lait maternel, riche en protéines et oligosaccharides. Les régimes enrichis en protéines et oligofructosaccharides sont connus pour induire la NGI chez l'adulte. Nous suggérons donc que le régime maternel durant la période périnatale pourrait moduler la NGI chez la descendance.

Pour cela, nous avons analysé l'expression de *G6pc1* et *Pck1*, deux gènes clés de la NGI, chez des souriceaux C57BL6J au jour gestationnel 17.5 (GD 17.5), à 5 jours (P5) et 9 jours (P9) d'âge, nés de mères nourries avec un régime standard (CONT), un régime riche en graisses et en sucre (HFHS) ou un régime HFHS enrichi en oligofructosaccharides (HFHS+FOS).

Le régime maternel HFHS induit une diminution de 40% de *G6pc1* chez les embryons G17.5 ($P=0.03$) et de 44% chez les souriceaux P5 ($P=0.04$) par rapport au groupe CONT. La supplémentation en FOS rétablit l'expression de *G6pc1* chez les embryons mais pas chez les souriceaux.

Ces résultats suggèrent que le régime alimentaire maternel pourrait influencer l'expression intestinale néonatale des gènes impliqués dans la NGI. La compréhension des mécanismes contrôlant l'activation néonatale de la NGI permettrait de développer son potentiel thérapeutique, notamment par des stratégies nutritionnelles pendant la gestation et/ou l'allaitement.



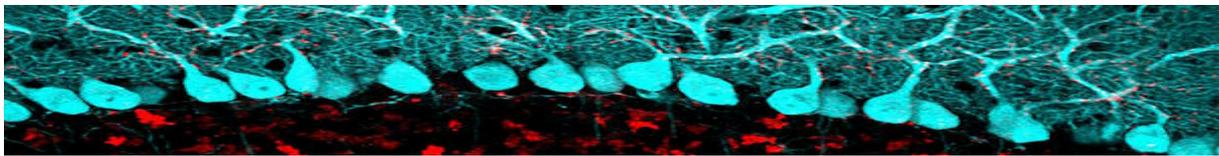
Role of MECP2 during early development of the primate cerebral cortex

Kamela Nikolla ^{1,*,@}, Véronique Cortay ¹, Dorothée Patti ¹, Adèle Fendler ¹, Nathalie Doerflinger ¹, Angèle Bellemin-Ménard ¹, Julie Lachaud ¹, Flavia Da Silva Couto ¹, Lucie Delabuxière ¹, Jérémy Lavignas ¹, Manon Dirheimer ¹, Pierre Misery ¹, Cyril Huissoud ¹, Benoit De La Fourniere ¹, Pascale Giroud ¹, Florence Wianny ^{1,*,@}, Colette Dehay ^{1,*,@}

¹ : Institut cellule souche et cerveau / Stem Cell and Brain Research Institute (SBRI), *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université Claude Bernard-Lyon I - UCBL (FRANCE) 18 avenue du Doyen Lépine 69500 Bron Cedex - France*

* : Auteur correspondant

MECP2 (methyl-CpG binding protein 2) is a X-linked gene associated with two main severe neurological disorders, Rett syndrome (RTT) and *MECP2* duplication syndrome (MDS), both characterized by a postnatal onset of symptoms. While most functional studies of *MECP2* have focused on later stages of cortical development, its role during early development of the cerebral cortex in humans and non-human primates remains largely unknown. First, we provide a detailed description of *MECP2* expression patterns and timetable in the developing cortex of non-human primates and humans. We report a rostral-caudal gradient of increasing *MECP2* expression reminiscent of the rostral-caudal maturation gradient of cortical areas as well as an apical-basal gradient in the developing cortical wall. Second, so as to investigate the early role of *MECP2*, we implemented a targeted overexpression of *MECP2* in cortical progenitors generating infragranular (E65) and supragranular layer neurons (E78) in the macaque cortex. We report significant consequences on cell-cycle parameters of distinct progenitor types affecting proliferation kinetics, mode of division and cell lineage progression. Additionally, we document the effect of *MECP2* overexpression on the dynamics of radial migration and the maturation of newborn neurons.



The anti-apoptotic protein Nrh inhibits apoptosis by altering the cellular localization of the pro-apoptotic Bax.

Esteban Vieuxmaire ^{1, @}, Nikolay Popgeorgiev ^{2, @}

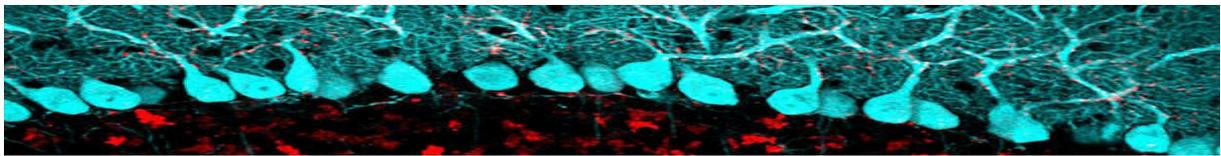
¹ : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (UNICANCER/CRCL), INSERM, U1052, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Université de Lyon (UCBL1), CNRS UMR_5286, Centre Léon Bérard, Lyon, France, Cancer Cell Death Laboratory, 28, rue Laennec - 69373 Lyon - France

During tumor progression, cancer cells acquire resistance to chemotherapy, which is frequently conferred by the deregulation of Bcl-2 family members. Bcl-2 proteins are known as the major regulator of the mitochondrial pathway of apoptosis. The NRH protein, an anti-apoptotic member of this family, is overexpressed in many cancers, particularly in breast tumors and multiple myeloma where its presence is associated with poor patient prognosis. We have previously shown that NRH is localized to the endoplasmic reticulum where it interacts with the IP3R calcium channel. Overexpression of NRH induces a decrease in IP3R1-dependent Ca²⁺ trafficking, which results in inhibition of the UPR response. Despite these results, there is currently no therapeutic molecule capable of blocking NRH anti-apoptotic activity. Here, we demonstrate that, in addition to its calcium regulation, Nrh also binds to Bax. Nrh-Bax interaction occurs through a canonical hydrophobic groove-BH3 binding mechanism. The consequence of this is cytosolic Bax accumulation and inhibition of its oligomerization at the mitochondria. Finally, we molecularly characterized a BH3 peptide of an ancestral Bax protein (Tricho-BH3) recently discovered in a marine organism called *Trichoplax adhaerens*. We demonstrated that Tricho-BH3 is able to lodge in the hydrophobic pocket of Nrh with nanomolar affinity. The consequence of this is the release of endogenous Bax leading to sensibilization of cancer cells addicted to Nrh towards apoptosis. This project should provide both fundamental knowledge in oncology and develop a therapeutic strategy to fight against Nrh-dependent cancers.

N'oubliez pas de voter pour votre communication orale préférée avec le QR-code ci-dessous :

<https://app.sli.do/event/eU4Brs36mSUDjH4zFvhQqg>





Posters

1. **Combination of Gemcitabine with inertial and stable cavitation on a 3D in vitro pancreatic tumor model**, *Marine Simonneau, Litan Wang, Maxime LAFOND, Adrien Rohfritsch, Andrew Drainville, Magali Perier, Jacqueline NGO, Frédéric Prat, Cyril Lafon*
2. **Exploration de la lactylation dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage : l'implication du méthylglyoxal et de son enzyme de conversion GLO1 en tant que substrat de la lactylation**, *Maude Hamilton, Maxime Fréchette, Julie Douchin, Véronique Giroux*
3. **Implication de PRMT5 dans la signalisation des glucocorticoïdes dans la résistance à la doxorubicine des cancers du sein triple négatifs**, *Ludivine PRUVOST, Jennifer Raisch, Zélie Bouveret, Charlène THIEBAUT, François-Michel Boisvert, Olivier Trédan, Muriel LE ROMANCER, Coralie Poulard*
4. **In-vivo Modulation of Neurotransmission by Focused Ultrasound**, *Sarvenaz Khodayari*
5. **Investigations préliminaires à l'utilisation de la cavitation ultrasonore comme traitement pour la presbytie**, *Clément Foullounoux, Alice GANEAU, Cyril Lafon, Maxime LAFOND*
6. **Long term olfactory exposure to CO2 increases interneurons-astrocytes structural connectivity in Drosophila antennal lobe**, *Lydie Stoclet, Laurent Seugnet*
7. **Revisiting the role of mitochondria during cancer cell migration**, *Clara Gil, Catherine Jamard, Luca Simula, Gabriel Ichim*
8. **Role of SMN in nucleus after oxidative damage**, *Phoebe Rassinoux*
9. **Unravelling a new ECM remodelling function of the axon guidance molecule Netrin-1**, *Gaëtan THIVOLLE LIOUX*

N'oubliez pas de voter pour votre poster préféré avec le QR-code ci-dessous :

<https://app.sli.do/event/n69DzcYnKFMwdzrFyTUM4u>

