

université
PARIS-SACLAY

GRADUATE SCHOOL
Health and
Drug Sciences

JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS

Mardi 2 avril 2024
Bâtiment Henri Moisan



MARDI
2 AVRIL
2024

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences

université
PARIS-SACLAY

GRADUATE SCHOOL
Health and
Drug Sciences

MATINÉE

8h45 - 9h15 **ACCUEIL** (Hall - bât. Henri Moissan HM2)

9h15 - 9h30 **INTRODUCTION** (Amphi Olivier Kahn)

9h30 - 10h50 **SESSION 1 | NOUVEAUX ENTRANTS** (modérateur : Nicolas TOURNIER)

- **Yann PELLOUX**, CESP-Inserm, MOODS, Université Paris-Saclay, UVSQ
- **Julien SOURIMANT**, Unité VIM, INRAE
- **Marie VAYER**, BioCIS, Université Paris-Saclay
- **Ahmed KAROUI**, CARPAT, Université Paris-Saclay

10h50 - 11h15 **Pause café et session posters** (Hall HM2)



11h15 - 12h **SESSION PLÉNIÈRE 1** (modérateur : David MONTANI)

Djillali ANNANE, 2IC-Inserm, UVSQ, Université Paris-Saclay
« *Nouvelles pistes thérapeutiques dans le SEPSIS* »

12h - 12h45 **SESSION 2 | PRIX DE THÈSE** (modératrices : Anne-Laure ROUX & Delphine JOSEPH)

- **Hélène LE RIBEUZ**, Pôle physiopathologie moléculaire et cellulaire
- **Louise BREUIL**, Pôle pharmacologie toxicologie
- **Théo PESENTI**, Pôle pharmacotechnie et physico-chimie pharmaceutique
- **Jeanne MALET-VILLEMAGNE**, Pôle microbiologie et thérapeutiques anti-infectieuses
- **Claire CARGEMEL**, Pôle ingénieries des protéines et cibles thérapeutiques

Déjeuner et sessions posters plateformes (Hall HM2)



Inscription à la journée :
<https://admin-sphinx.universite-paris-saclay.fr/SurveyServer/s/dqah4z>

MARDI
2 AVRIL
2024

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences

université
PARIS-SACLAY

GRADUATE SCHOOL
Health and
Drug Sciences

APRÈS-MIDI

14h - 15h20 **SESSION 3 | NOUVEAUX ENTRANTS** (modérateur : Fabrice ANTIGNY)

- **Tihana JOVANIC**, NeuroPSI, CNRS, Université Paris-Saclay
- **Philippe-Henri SECRETAN**, Laboratoire Matériaux et Santé, Université Paris-Saclay
- **Quentin NEVERS**, Unité VIM, équipe « Coronavirus », INRAE
- **Anaïs PITTO-BARRY**, Institut Galien Paris-Saclay, CNRS, Université Paris-Saclay

15h20 - 16h05 **SESSION PLÉNIÈRE 2** (modératrice : Stéphanie DEVILLE-FOILLARD)

Frédéric TARAN, SCBM-CEA, Université Paris-Saclay
« *Chimie bio-orthogonale avec les composés mésoioniques* »

16h05 - 16h30 **Pause café et sessions posters** (Hall HM2)



16h30 - 17h50 **SESSION 4 | NOUVEAUX ENTRANTS** (modérateurs : Delphine MIKA & Denis DAVID)

- **Rami BECHARA**, IMVA-HB/IDMIT, Inserm, CEA, Université Paris-Saclay
- **Sofia CUSSOTTO**, CESP-Inserm, MOODS, Université Paris-Saclay, UVSQ
- **Tài PHAM**, CESP-Inserm, UMR-S 1018, Université Paris-Saclay, UVSQ
- **Joudi BAKAR**, Lip(Sys)², équipe « Chimie Analytique », Université Paris-Saclay

17h50

CONCLUSION

- **Delphine JOSEPH**, Directrice de la Graduate School Health and Drug Sciences
- **Marc PALLARDY**, Doyen de la Faculté de Pharmacie

Inscription à la journée :
<https://admin-sphinx.universite-paris-saclay.fr/SurveyServer/s/dqah4z>

SOMMAIRE

SESSION 1 | NOUVEAUX ENTRANTS (modérateur : Nicolas TOURNIER)

p.1

• **Yann PELLOUX**, CESP-Inserm, MOODS, Université Paris-Saclay, UVSQ
TRANSLATIONAL INVESTIGATION OF COGNITIVE ALTERATIONS IN DEPRESSION AS AN ENDOPHENOTYPE OF RESPONSE TO ANTIDEPRESSANT TREATMENTS.

p.2

• **Julien SOURIMANT**, Unité VIM, INRAE
LA POLYMERASE DU VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL : UNE ENZYME ETONNAMMENT VULNERABLE.

p.3

• **Marie VAYER**, BioCIS, Université Paris-Saclay
PROPARGYLATION OF N-HETEROCYCLES BY ELECTROCHEMICAL DECARBOXYLATION OF ALLENOIC ACIDS.

p.4

• **Ahmed KAROUI**, CARPAT, Université Paris-Saclay
IMPACT OF NICOTINAMIDE RIBOSIDE KINASE 2 OVEREXPRESSION AND NAD PRECURSOR NICOTINAMIDE RIBOSIDE TREATMENT IN RESPONSE TO ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS INDUCTION IN THE HEART.

p.5

SESSION 2 | PRIX DE THÈSE (modératrices : Anne-Laure ROUX & Delphine JOSEPH)

p.6

• **Hélène LE RIBEUZ**, Pôle physiopathologie moléculaire et cellulaire
ROLE DES CANAUX POTASSIQUES KCNK3/TASK-1 ET KATP DANS LA PATHOGENESE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE.

p.7

• **Louise BREUIL**, Pôle pharmacologie toxicologie
IMAGERIE DU TRANSPORT D'EFFLUX PAR LA P-GLYCOPROTEINE AU NIVEAU DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE : VERS UN BIOMARQUEUR DE L'EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE.

p.8

• **Théo PESENTI**, Pôle pharmacotechnie et physico-chimie pharmaceutique
LA COPOLYMERISATION RADICALE PAR OUVERTURE DE CYCLE DES ACETALS DE CETENE CYCLIQUES : UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES POUR LA SYNTHÈSE DE POLYMERES DEGRADABLES ET FONCTIONNELS POUR LA THÉRAPIE ANTICANCÉREUSE.

p.9

• **Jeanne MALET-VILLEMAGNE**, Pôle microbiologie et thérapeutiques anti-infectieuses
ROLE OF THE SURFACE POLYSACCHARIDES OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN THE PATHOPHYSIOLOGY: THERAPEUTIC AND VACCINAL TARGETS?

p.10

• **Claire CARGEMEL**, Pôle ingénierie des protéines et cibles thérapeutiques
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDY OF DCIA, THE ANCESTRAL PARTNER OF THE BACTERIAL REPLICATIVE HELICASE DNAB.

p.11

SESSION 3 | NOUVEAUX ENTRANTS (modérateur : Fabrice ANTIGNY)

p.12

• **Tihana JOVANIC**, NeuroPSI, CNRS, Université Paris-Saclay
NEURAL CIRCUIT MECHANISMS UNDERLYING FLEXIBLE SENSORIMOTOR DECISIONS IN DROSOPHILA.

p.13

• **Philippe-Henri SECRETAN**, Laboratoire Matériaux et Santé, Université Paris-Saclay
CHARACTERIZATION OF THE FATE AND DEGRADATION MECHANISMS OF DRUG SUBSTANCES AND ADDITIVES IN HEALTHCARE PRODUCTS AND BIOLOGICAL INTERFACES BY MASS SPECTROMETRY AND MOLECULAR MODELING.

p.14

• **Quentin NEVERS**, Unité VIM, équipe « Coronavirus », INRAE
APPROCHES ANTIVIRALES CONTRE LES CORONAVIRUS HUMAINS ET ANIMAUX.

p.15

• **Anaïs PITTO-BARRY**, Institut Galien Paris-Saclay, CNRS, Université Paris-Saclay
STRATEGIES FOR THE DELIVERY OF INORGANICS.

p.16

SESSION 4 | NOUVEAUX ENTRANTS (modérateurs : Delphine MIKA & Denis DAVID)

p.17

• **Rami BECHARA**, IMVA-HB/IDMIT, Inserm, CEA, Université Paris-Saclay
EPITRANSCRIPTOMIC CONTROL OF IMMUNE RESPONSE.

p.18

• **Sofia CUSSOTTO**, CESP-Inserm, MOODS, Université Paris-Saclay, UVSQ
GUT MICROBIOTA SIGNATURES IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION : PRELIMINARY REPORT.

p.19

• **Tài PHAM**, CESP-Inserm, UMR-S 1018, Université Paris-Saclay, UVSQ
MORTALITY IN PATIENTS WITH OBESITY AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME RECEIVING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION.

p.20

• **Joudi BAKAR**, Lip(Sys)², équipe « Chimie Analytique », Université Paris-Saclay
LIPID ANALYSIS OF SKIN DISEASES: (ATOPIC DERMATITIS, SKIN CANCER).

p.21

SESSION POSTERS PLATEFORMES

p.22

• **MOAL** - IMPROVING THE REPRODUCIBILITY OF OMIC BIOANALYSIS

p.23

• **MS@BPC** - PLATEFORME DE SPECTROMÉTRIE DE MASSE PETITES MOLECULES DU PÔLE BPC

p.24

• **UMS IPSIT** - INGENIERIE ET PLATEFORMES AU SERVICE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE

p.25

• **DÉPARTEMENT DE BIOTECHNOLOGIE DE LA SANTÉ** - EXPLORATIONS BIOLOGIQUES ET INNOVATION TECHNOLOGIQUE EN SANTÉ HUMAINE

p.26

• **UMS IPSIT - PROTEOMIC PLATFORM** - A PROTEOMIC APPROACH TO ASSESS THE EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING IN DIET-INDUCED HEPATIC STEATOSIS

p.27

**MARDI
2 AVRIL
2024**

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

**PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS**

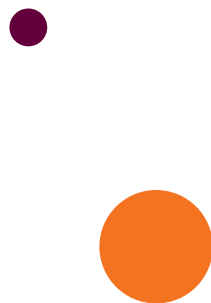
Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences



SESSION 1

NOUVEAUX ENTRANTS

Modérateur :
Nicolas TOURNIER



TRANSLATIONAL INVESTIGATION OF COGNITIVE ALTERATIONS IN DEPRESSION AS AN ENDOPHENOTYPE OF RESPONSE TO ANTIDEPRESSANT TREATMENTS.

Yann Pelloux

*Université Paris-Saclay, UVSQ, UMR-S 1018, CESP-Inserm,
Team MOODS, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre
Mail : yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr*

Résumé :

Depression is a leading cause of disability around the world affecting 300 million people worldwide. In addition to emotional and physiological disorders, depressed patients exhibit cognitive alterations (1). These alterations discriminate the population of depressed patients that do not respond to antidepressant (2) and cognitive impairments often precipitate relapse (3). Using a translational approach, the MOODCOG project aims to characterize the cognitive alterations in depression and their contribution to the pathology and the response to antidepressant treatments. I will present behavioral experiments validating our innovative analysis of a probabilistic reinforcement discrimination to assess decision-making, attention and motivation as sub-domains of cognition in healthy human volunteers and depressed patients as well as in animal models of depression. The on-going experiments are testing our hypothesis that cognitive alterations in depression result from the inability to update prior belief in face of recent observations as a substrate for rumination of negative schemata, exhibited by depressed patients. Concurrently, we are characterizing biomarkers of cognitive alterations in depression and response to antidepressant treatment to develop innovative and personalized medicine for depression with cognitive alterations.

Références :

- (1) Semkowska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Gload T. (2019) Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 6(10):851-861.
- (2) Hack LM, Tozzi L, Zenteno S, Olmsted AM, Hilton R, Jubair J, Korgaonkar MS, Schatzberg AF, Yesavage JA, O'Hara R, Williams LM. (2023) A Cognitive Biotype of Depression and Symptoms, Behavior Measures, Neural Circuits, and Differential Treatment Outcomes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 6(6):e2318411.
- (3) Elgersma, H. J., Glashouwer, K. A., Bockting, C. L. H., Penninx, B. W. J. H. and de Jong, P. J. (2013). Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 122, 951–960

Mots-clés : *Depression, cognition, translational approach, antidepressant, biomarkers*

LA POLYMERASE DU VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL : UNE ENZYME ETONNAMMENT VULNERABLE

Julien SOURIMANT

Unité Virologie et Immunologie Moléculaires (VIM), INRAE

Julien.sourimant@inrae.fr

Résumé :

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la principale cause de bronchiolite et de pneumonie chez les nourrissons. Le VRS appartient à la famille des *Pneumoviridae* de l'ordre des *Mononegavirales* (MNV) qui contient de nombreux autres pathogènes humains importants tels que les virus de la rougeole, d'Ebola et de la rage. Comme tous les MNV, le VRS enveloppe entièrement son génome d'ARN à brin négatif non segmenté par la nucléoprotéine virale N, le génome est ensuite répliqué et transcrit par une ARN polymérase ARN dépendante (RdRP), composée de la protéine L et de son cofacteur (protéine P). La protéine L possède des activités enzymatiques uniques dans les cellules infectées, ce qui en fait une cible antivirale attrayante. Nous avons identifié des molécules inhibitrices de la protéine L efficaces contre des isolats cliniques, comprenant des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques. L'activité antivirale de ces inhibiteurs a été validé en système de cellules respiratoires humaines différenciées à l'interface air-liquide ainsi qu'*in vivo* par voie orale et thérapeutique en modèle murin. Par une approche d'essais biochimiques et de modélisation *in-silico* nous décrivons différents mécanismes d'action de ces molécules. Ce travail ne valide pas seulement la pertinence de la RdRP en tant que cible thérapeutique attrayante contre des virus tels que le VRS, mais souligne également la nécessité d'élucider davantage la structure de la RdRP des MNV afin de mieux comprendre leurs vulnérabilités.

Références

- Sourimant, J., et al., Orally efficacious lead of the AVG inhibitor series targeting a dynamic interface in the respiratory syncytial virus polymerase. *Sci Adv*, 2022. 8(25): p. eabo2236.
- Sourimant, J., et al., 4'-Fluorouridine is an oral antiviral that blocks respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 replication. *Science*, 2022. 375(6577): p. 161-167.

Mots-clés : virus respiratoire syncytial, polymérase, antiviraux, analogues de nucléosides

PROPARGYLATION OF N-HETEROCYCLES BY ELECTROCHEMICAL
DECARBOXYLATION OF ALLENOIC ACIDS

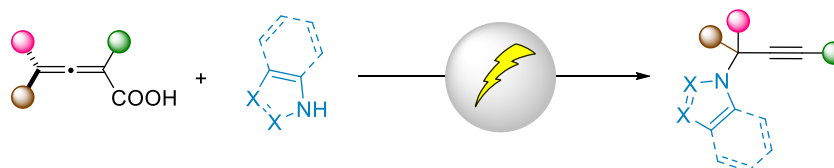
Marie VAYER

Université Paris-Saclay, BioCIS (UMR 8076), Bâtiment Henri Moissan, 17 avenue des Sciences, 91400 Orsay

marie.vayer@universite-paris-saclay.fr

Nitrogen-based heterocyclic compounds can be found in numerous categories of therapeutic agents with diverse biological activities such as antimicrobial, anticancer, analgesic, anti-inflammatory, etc...¹ Due to synthetic importance and various bioactivities showed by azole derivatives, a major synthetic effort have been dedicated into generating libraries of these compounds. Among those strategies, the C–N bond formation have attracted much attention and innovative processes from easily available starting materials under mild conditions have been developed. In particular, electrochemical decarboxylative cross-coupling of C(sp³)–N bonds have recently been reported to functionalize azoles.² In sharp contrast, the propargylation of azoles is much less developed and only a limited number of methods were reported.³

In that context, we aim to developpe an efficient strategy to access densely functionalized *N*-propargylated azoles from allenic acids using electrochemistry (Scheme 1). This method provides an unprecedented access to quaternary centers containing a *N*-heterocycle and an alkyne.



Scheme 1. Propargylation of *N*-Heterocycles by Electrochemical Decarboxylation of Allenic Acids.

Références

1. a)  . G K  c g zel, S.  enkarde , Recent Advances in Bioactive Pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786–815. b) Y. Bansal, O. Silakari, The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review. *Bioorg. J. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208–6236.
2. a) X. Shao, Y. Zheng, L. Tian, I. Martín-Torres, A. M. Echavarren, Y. Wang, Decarboxylative Csp³–N Bond Formation by Electrochemical Oxidation of Amino Acids, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9262–9267. b) T. Sheng, H.-J. Zhang, M. Shang, C. He, J. C. Vantourout, P. S. Baran, Electrochemical Decarboxylative *N*-Alkylation of Heterocycles. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7594–7598.
3. a) W. Yan, Q. Wang, Y. Chen, J. L. Petersen, X. Shi, Iron-Catalyzed C–O Bond Activation for the Synthesis of Propargyl-1,2,3-Triazoles and 1,1-Bis-Triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308–3311. b) S. González-Pelayo, L. A. López, Microwave-Assisted Generation and Capture by Azoles of *ortho*-Quinone Methide Intermediates under Aqueous Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6003–6007.

IMPACT OF NICOTINAMIDE RIBOSIDE KINASE 2 OVEREXPRESSION AND NAD PRECURSOR NICOTINAMIDE RIBOSIDE TREATMENT IN RESPONSE TO ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS INDUCTION IN THE HEART

Ahmed KAROUI¹

Gressette M¹, Lemaire C¹, Lavery G², Mericskay M¹

¹ UMR 1180 Signalisation et Physiopathologie Cardiovasculaire, Université Paris-Saclay, Orsay

² Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, United Kingdom

Mail : ahmed.karoui@universite-paris-saclay.fr

Résumé :

Endoplasmic reticulum (ER) stress is involved in the pathophysiology of various cardiovascular diseases, including heart failure and ischemic heart disease contributing to alteration in Ca²⁺ handling and mitochondrial dysfunction. Our group previously showed that SIRT1, a NAD⁺-dependent deacetylase, is cardioprotective against ER stress response (1). The therapeutic interest of raising cardiac NAD levels by nicotinamide riboside (NR), a new vitamin B3 NAD precursors, in dilated cardiomyopathy model showed a cardioprotective effect (2) but this effect has not yet been evaluated in the context of ER stress. Moreover, the NMRK2 kinase that phosphorylates the NR is overexpressed during acute and chronic heart failure and could play a role to protect cardiomyocytes against ER stress. We aim to evaluate the cardioprotective effect of NR alone (WT mice), cardiac NMRK2 overexpression (TG mice), or combination of both, in response to tunicamycin (TN), an inducer of ER stress. TN severely reduces cardiac function in WT and TG mice after ER induction (fractional shortening 20% vs 40% in vehicle injected mice), decreases Complex IV-dependent mitochondrial respiration more severely in WT than TG mice. NR treatment increases myocardial NAD levels and protects partially WT mice against cardiac and mitochondrial dysfunction. NR coupled to NMRK2 overexpression raises global myocardial NAD levels above physiological level, protects against mitochondrial dysfunction and cardiac dysfunction by reducing ER stress response, autophagy and oxidative stress. In conclusion, we show that NR supplementation and/or NMRK2 overexpression represent an efficient strategy to prevent the impairment of cardiac and mitochondrial function linked to ER stress.

Références :

(1) Prola A. Cell Death Differ 2017,343-356

(2) Diguët N. Circulation 2018, 137, 2256-73

Mots-clés : nicotinamide adenine dinucleotide, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial function, heart failure, energy metabolism

**MARDI
2 AVRIL
2024**

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

**PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS**

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences

SESSION 2

PRIX DE THÈSE

Modérateurs :

Anne-Laure ROUX

Delphine JOSPEH

Rôle des canaux potassiques KCNK3/TASK-1 et KATP dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle pulmonaire

Hélène LE RIBEUZ

UMRS_999 « Hypertension pulmonaire: Physiopathologie et Innovation Thérapeutique », Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France

Mail : helene.leribeuz@gmail.com

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie cardio-pulmonaire dévastatrice due à une obstruction progressive des artères pulmonaires distales (<500 µm de diamètre) entraînant l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et puis d'une insuffisance cardiaque droite.¹

À ce jour il a été décrit une vingtaine de gènes mutés chez des patients HTAP dont 2 sont des canaux potassiques : KCNK3 et ABCC8.²

Il a été mis en évidence que les mutations dans le gène KCNK3 entraînaient une perte de fonction du canal. De plus notre équipe a démontré que cette perte de KCNK3 est un marqueur du développement de l'HTAP puisqu'on le retrouve dans plusieurs formes d'HTAP ainsi que dans les modèles animaux d'HTAP. Durant ma thèse je me suis intéressée à mettre en évidence l'implication de la perte de fonction de KCNK3 en réalisant une analyse protéomique des CML-APs et CE-APs traitée avec un siKCNK3 comparée au siControle. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence plusieurs voies de signalisation et fonctions biologiques dérégulées par la perte de KCNK3³.

D'autre part la découverte en 2018 dans des patients HTAP de mutations du gène ABCC8 codant pour la sous-unité SUR1 du canal potassique KATP SUR1/Kir6.2 nous a conduit à étudier ce canal dans la physiopathologie de l'HTAP. De par des expériences in-vitro, ex-vivo et in-vivo, nous avons mis en évidence l'intérêt thérapeutique de SUR1 dans l'HTAP. Pour finir, nous avons également voulu déterminer le rôle du KATP SUR2/Kir6.1 qui présente une grande homologie avec SUR1/Kir6.2. Notre étude sur ce canal a permis de démontrer que l'activation de ce canal dans le système vasculaire pulmonaire pouvait atténuer le développement de l'HTAP⁴.

Mots-clés : Hypertension artérielle pulmonaire, KCNK3, ABCC8, canal potassique.

¹ Humbert et al., « 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension ».

² Ma et al., « A Novel Channelopathy in Pulmonary Arterial Hypertension »; Bohnen et al., « Loss-of-Function ABCC8 Mutations in Pulmonary Arterial Hypertension ».

³ Le Ribeuz et al., « Proteomic Analysis of KCNK3 Loss of Expression Identified Dysregulated Pathways in Pulmonary Vascular Cells ».

⁴ Le Ribeuz et al., « SUR1 as a New Therapeutic Target for Pulmonary Arterial Hypertension ».

IMAGERIE DU TRANSPORT D'EFFLUX PAR LA P-GLYCOPROTEINE AU NIVEAU DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE : VERS UN BIOMARQUEUR DE L'EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE

Louise BREUIL

Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale (Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm),

Mail : louise.breuil@aphp.fr

Résumé :

La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur d'efflux exprimé au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui limite le passage cérébral de nombreux médicaments. Ce travail de thèse a eu pour objectif d'étudier, de valider puis d'optimiser l'utilisation de l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons) au [¹¹C]métoclopramide, un nouveau radiopharmaceutique pour l'imagerie quantitative de la P-gp. Ce projet translationnel a eu pour finalité de permettre l'évaluation de l'imagerie TEP au [¹¹C]métoclopramide en tant que biomarqueur de l'épilepsie pharmaco-résistante (EPR), dans le cadre d'un protocole clinique.

Dans un premier temps, une comparaison *in vitro* et *in vivo* a été réalisée pour évaluer la sensibilité des sondes d'imagerie TEP actuellement disponibles pour usage clinique à détecter de faibles changements d'activité de la P-gp. Les résultats ont révélé que le [¹¹C]métoclopramide a présenté une plus grande vulnérabilité à l'inhibition que les autres radiotraceurs étudiés ([¹¹C]vérapamil, [¹¹C]N-desmethyl-loperamide et [¹¹C]dompéridone). L'inhibition ou la déplétion partielle de la P-gp au niveau de la BHE est une situation clinique plus probable qu'une inhibition totale. La vulnérabilité à l'inhibition a donc été proposée comme nouveau critère d'évaluation des performances de substrats de la P-gp radiomarqués afin d'anticiper leur capacité à détecter des changements physiologiquement pertinents de la fonction du transporteur *in vivo*.

Dans un deuxième temps, afin d'anticiper les répercussions d'éventuelles interactions médicamenteuses inhérentes à une étude clinique chez des patients atteints d'épilepsie, l'impact de puissants modulateurs des cytochromes (CYPs) sur la cinétique plasmatique et cérébrale du [¹¹C]métoclopramide a été étudié. Les résultats obtenus soutiennent l'utilisation du [¹¹C]métoclopramide pour des études chez les patients traités par des inducteurs de CYPs.

Enfin, la constante d'élimination cérébrale ($K_{E,brain}$), dérivée des images TEP dynamiques, a été évaluée comme paramètre pour l'interprétation des données TEP au [¹¹C]métoclopramide. Le paramètre $K_{E,brain}$, qui peut être calculé sans prélèvement sanguin artériel, a permis d'estimer l'activité fonctionnelle de la P-gp et de mettre en évidence les répercussions de l'inhibition sur l'activité d'efflux chez l'animal et chez l'Homme.

Ce travail souligne l'importance de développer des critères d'évaluations pertinents, qui prennent en compte la pharmacologie des transporteurs et le contexte clinique, pour développer et évaluer les performances de radiotraceurs destinés à l'imagerie de transporteurs comme la P-gp. Les résultats renforcent l'intérêt du [¹¹C]métoclopramide et justifient son utilisation pour l'étude fonctionnelle de la P-gp au niveau de la BHE dans un protocole clinique recrutant des patients atteints d'EPR.

Mots-clés : P-glycoprotéine, imagerie TEP, radiopharmaceutiques, épilepsie pharmaco-résistante, transporteurs ABC, pharmacocinétique

LA COPOLYMERISATION RADICALE PAR OUVERTURE DE CYCLE DES ACETALS DE CETENE CYCLIQUES : UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES POUR LA SYNTHÈSE DE POLYMERES DEGRADABLES ET FONCTIONNELS POUR LA THERAPIE ANTICANCEREUSE

Théo PESENTI

Univ Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, IMP, UMR 5223, 69621 Villeurbanne, France

Mail : theo.pesenti@insa-lyon.fr

Résumé :

Les polymères vinyliques représentent plus de la moitié des polymères synthétisés en Europe, notamment à travers les plastiques.¹ En effet, leur grande résistance chimique et physique alliée à leur diversité de composition est un véritable atout pour de nombreuses applications quotidiennes et de spécialité. Cependant, pour répondre aux enjeux environnementaux et afin de permettre leur utilisation dans le domaine biomédical, il est urgent de trouver des solutions afin de les rendre (bio)dégradables. Les polymères vinyliques pourraient, par leur grande polyvalence, venir avantageusement diversifier l'arsenal des matériaux polymères dégradables nécessaires à la conception des nouvelles générations de nanomédicaments. Ils représenteraient alors une nouvelle approche complémentaire aux polyesters synthétiques de référence (PCL, PLA, PLGA).

Ces dernières années, l'utilisation des acétals de cétène cycliques (CKA) comme monomères a connu un fort succès pour rendre les polymères vinyliques dégradables.² Les travaux développés lors de cette thèse se sont intéressés aux dernières avancées de la copolymérisation par ouverture de cycle radicalaire (rROP) des CKA afin de préparer des nanoparticules polymères pour des applications biomédicales. En s'appuyant sur les copolymères P(CKA-co-éthères vinyliques) récemment découverts, il s'agit de mettre en évidence le potentiel de ces nouveaux matériaux³ – synthèse, formulation, dégradabilité, cytotoxicité et encapsulation – et de discuter des perspectives dans le domaine de la rROP.⁴

Références :

¹ Plastics-Europe. *Plastics – the fast Facts 2023*. 2023 [cited 22/02/2024]; Available from : <https://plasticseurope.org/wp-content/uploads/2023/10/Plasticsthefastfacts2023-1.pdf>

² Pesenti, T. ; Nicolas, J. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 12, 1812.

³ Pesenti, T. ; Domingo-Lopez, D. ; Gillon, E. ; Ibrahim, N. ; Messaoudi, S. ; Imberty, A. ; Nicolas, J. *Biomacromolecules* 2022, 23, 9, 4015.

⁴ Lages, M. ; Pesenti, T. ; Zhu, C. ; Le, D. ; Mougin, J. ; Guillaneuf, Y. ; Nicolas, J., *Chem. Sci.* 2023, 14, 3311.

Mots-clés : CKA, polymérisation par ouverture de cycle radicalaire, dégradabilité, nanoparticules, cancer

ROLE OF THE SURFACE POLYSACCHARIDES OF *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* IN THE PATHOPHYSIOLOGY: THERAPEUTIC AND VACCINAL TARGETS?

Jeanne MALET-VILLEMAGNE

Micalis Institute, Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Jouy-en-Josas, France.

Mail : jeanne.malet-villemagne@inrae.fr

Résumé :

Clostridioides difficile (or *C. difficile*) is an intestinal pathogen associated with both high mortality and morbidity. In 2019, the Centers for Diseases Control and prevention (CDC) qualified this pathogen as urgent threat to public health¹. More and more antibiotic-resistant strains appeared in the last years, causing concerns about the future of *C. difficile* infections management. It is so urgent to discover new therapeutic and vaccinal targets to combat this pathogen.

In this study, we were interested in the polysaccharides of *C. difficile*, with a focus on polysaccharide II (PSII). This glycopolymer is associated with the bacterial surface via a covalent linkage with the peptidoglycan, catalyzed by the Lcp proteins LcpA and LcpB². The PSII serves as a support for cell wall proteins (Cwp) anchoring. This work studied the *CD2783* gene encoding the first biosynthesis enzyme and the two lcp genes encoding the anchoring enzymes. Thanks to the setup of a conditional-lethal mutation technique, we confirmed the essentiality of the PSII and its anchoring³ for bacterial survival of *C. difficile*. We showed that the PSII essentiality is related to its function in anchoring the Cwp proteins, including the S-layer protein, and that its anchoring is essential due to a competition with the peptidoglycan biosynthesis. All these results highlight that these enzymes CD2783, LcpA and LcpB are potential new therapeutic targets.

Références :

1. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532> (2019) doi:10.15620/cdc:82532.
2. Chu, M. *et al.* A *Clostridium difficile* Cell Wall Glycopolymer Locus Influences Bacterial Shape, Polysaccharide Production and Virulence. *PLoS Pathog.* **12**, e1005946 (2016).
3. Malet-Villemagne, J. *et al.* Polysaccharide II Surface Anchoring, the Achilles' Heel of *Clostridioides difficile*. *Microbiol Spectr* **11**, e0422722 (2023).

Mots-clés : *Clostridioides difficile*, bacterial surface, polysaccharides, essentiality, pathogens.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDY OF DCIA, THE ANCESTRAL PARTNER OF THE BACTERIAL REPLICATIVE HELICASE DNAB

Claire CARGEMEL

CBS, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

Mail : claire.cargemel@cbs.cnrs.fr

DNA replication is a crucial step for the proliferation of all organisms. A multi-subunit complex termed the replisome carries out strand synthesis while controlling replication fidelity. The replicative helicase DnaB unwinds DNA in front of the replisome, and its recruitment at the replication initiation site is one of the essential steps of replication. In bacteria, the initiation protein DnaA, localized at the unique origin of replication *oriC*, recruits two helicases, but their loading depends on a protein loader. DnaB loading has been well described within the *Escherichia coli* model, where DnaC ensures DnaB loading by assisting in opening the helicase. Yet, DnaC distribution is marginal in the bacterial domain. It has been established phylogenetically that the *dnaC* gene is a domesticated phage element that has been replaced several times, through evolution, by the ancestral gene *dcia* (1). Despite the preponderance of *dcia* in bacteria, the loading mechanism of DnaB managed by DciA has not yet been studied. Our work indicates that VcDciA stimulates VcDnaB loading, enhancing its translocation and unwinding activities. Structural analysis reveals that the N-terminal domain of VcDciA, resembling KH domains, interacts with DNA, while the C-terminal domain remains unfolded (2,3). Further structural elucidation shows that VcDciA forms a complex with VcDnaB, where its C-terminal domain folds into helices, targeting the same regions on the helicase surface as *EcDnaC* (4). However, DciA does not exert torsion force on the helicase, suggesting a different loading mechanism than the one previously described.

Références :

- (1) Brezellec P, Vallet-Gely I, Possoz C, Quevillon-Cheruel S and Ferat JL. (2016) DciA is an ancestral replicative helicase operator essential to bacterial replication initiation. *Nature Communications*. 7:13271. DOI: 10.1038/ncomms13271. PMID: 27051954
- (2) Marsin S[§], Adam Y[§], Cargemel C[§], Andreani J, Baconnais S, Legrand P, Li de la Sierra-Gallay I, Humbert A, Aumont-Nicaise M, Velours C, Ochsenbein F, Durand D, Le Cam E, Walbott H, Possoz C, Quevillon-Cheruel S* and Ferat JL*. (2021) Study of the DnaB:DciA interplay reveals insights into the primary mode of loading of the bacterial replicative helicase. *Nucleic Acids Res*. 49(11):6569-6586. DOI: 10.1093/nar/gkab463. PMID: 34107018
- (3) Cargemel C, Baconnais S, Aumont-Nicaise M, Noiray M, Maurin L, Andreani J, Walbott H, Le Cam E, Ochsenbein F, Marsin S, Quevillon-Cheruel S. Structural Insights of the DciA Helicase Loader in Its Relationship with DNA. *International Journal of Molecular Sciences*. DOI 10.3390/ijms24021427
- (4) Cargemel C, Marsin S, Noiray M, Legrand P, Bounoua H, Li de la Sierra-Gallay I, Walbott H, Quevillon-Cheruel S. The LH-DH module of bacterial replicative helicases is the common binding site for DciA and other helicase loaders. *Acta Crystallogr D Struct Biol*. DOI: 10.1107/S2059798323000281

Mots-clés : Helicase loader DciA, Replicative helicase DnaB, DNA replication initiation, Structural Biology

**MARDI
2 AVRIL
2024**

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

**PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS**

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences

SESSION 3

NOUVEAUX ENTRANTS

Modérateur :
Fabrice ANTIGNY

NEURAL CIRCUIT MECHANISMS UNDERLYING FLEXIBLE SENSORIMOTOR DECISIONS IN *DROSOPHILA*

Tihana JOVANIC

Institut des Neurosciences Paris-Saclay

Mail : tihana.jovanic@universite-paris-saclay.fr

Résumé :

Animals respond to their environment differently depending on the environmental context or their internal state. Thus, the implementation of the processes underlying behavioral selection needs to be flexible to allow information about the changes in the environment as well as the information about internal needs to influence the behavioral selection at any given moment. Hunger is a powerful regulator of behavior, particularly those that are feeding related. Whether and how changes in the feeding states and motivation affect non-feeding related circuits and behavior is not well understood. In order to address this question and investigate the neural circuit mechanisms underlying the state-dependent modulation of behavior, we combine automated behavioral detection, neuronal manipulations, functional imaging and modeling in *Drosophila* larva. We have previously described a circuit that controls the decision between a protective startle behavior and an exploratory active behavior following a mechanical stimulus. We find that changes in the nutritional status differentially modulate the activity of reciprocally interconnected inhibitory neurons in the decision circuit underlying the competition between these two behaviors. We further determine how the information about animal's internal state is conveyed to the circuit for decisions in response to a mechanical stimulus through long-range projections and neuropeptides. Understanding the neural circuit mechanisms underlying the state-dependent modulation of simple decisions in response to aversive stimuli in the *Drosophila* larva where we can study neural circuit mechanisms with single cell and synaptic resolution across the nervous system, might shed light on the principles underlying behavioral flexibility in general.

Références :

Tihana Jovanic*, Studying decision-making in *Drosophila* larvae, a perspective (2020, Journal of Neurogenetics, vol.55, p.1-9) [10.1080/01677063.2020.1719407](https://doi.org/10.1080/01677063.2020.1719407)

Masson, J.-B*, Laurent, F., Cardona, A., Barre, C., Skatchkovsky, N., Truman, J.W., Zlatic, M., and **Jovanic, T*** Identifying neural substrates of competitive interactions and sequence transitions during mechanosensory responses in *Drosophila*. (2020, PLoS genetics, 16 (2), e1008589, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008589>)

Maxime Lehman¹, Chloe Barre², Md Amit Hasan¹, Benjamin Flament¹, Sandra Autran¹, Jean-Baptiste Masson², Tihana Jovanic^{1*} Neural circuits underlying competition between defensive actions in *Drosophila* larva, *BioRxiv*, 2023

Eloise de Tredern^{1§}, Dylan Manceau^{1§}, Alexandre Blanc², Panagiotis Sakagiannis³, Chloe Barre², Francesca Viscido¹, Amit Hasan, Sandra Autran¹, Victoria Sus¹, Martin Nawrot³, Jean-Baptiste Masson², Tihana Jovanic^{1*} Physiological State dependent modulation of reciprocally interconnected inhibitory neurons biases sensorimotor decisions in response to a mechanical stimulus, *BioRxiv*, 2023

*corresponding author, §equal contribution

Mots-clés : decisions, nutrition, neuronal circuits, *Drosophila*

CHARACTERIZATION OF THE FATE AND DEGRADATION MECHANISMS OF DRUG SUBSTANCES AND ADDITIVES IN HEALTHCARE PRODUCTS AND BIOLOGICAL INTERFACES BY MASS SPECTROMETRY AND MOLECULAR MODELING

Philippe-Henri SECRETAN

Laboratoire Matériaux et Santé, faculté de pharmacie, Université Paris Saclay, 91400 Orsay

philippe-henri.secretan@universite-paris-saclay.fr

Abstract

Characterization of the fate and of the degradation mechanisms of drug substances and additives in healthcare products and in contact with biological interfaces (skin for instance) are key aspects to consider to enhance performance and safety of existing health products or to develop new ones. An obvious prerequisite to such study is the knowledge of the structures of all the degradation products to be formed under all plausible conditions of use. However, these are often not available in the literature.

In that sense, in the past few years, we have investigated the degradation pathways of various substances, paving the way for in depth characterization of their fate in drug products and medical devices. This talk will focus on examples of our works pertaining to this field of research, and in particular, will detail how we managed to unveil the degradation mechanisms of drug substances and additives by use of liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry and molecular modeling [1–3].

We now seek to combine these approaches with others to better characterize the behavior of these compounds in tailor-made polymeric matrices (electrospun fibers, 3D printed coatings) and when these combinations are in contact with the skin.

References

1. Secretan, P.-H.; Annereau, M.; Kini-Matondo, W.; Prost, B.; Prudhomme, J.; Bournane, L.; Paul, M.; Yagoubi, N.; Sadou-Yayé, H.; Do, B. Unequal Behaviour between Hydrolysable Functions of Nirmatrelvir under Stress Conditions: Structural and Theoretical Approaches in Support of Preformulation Studies. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1720, doi:10.3390/pharmaceutics14081720.
2. Secretan, P.-H.; Schlatter, J.; Cisternino, S.; Antignac, M.; Thirion, O.; Sadou Yayé, H.; Jouven, X.; Yagoubi, N.; Do, B. Ruxolitinib Photodegradation Mechanisms by Theoretical and Experimental Chemistry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2021**, *197*, 113983, doi:10.1016/j.jpba.2021.113983.
3. Secretan, P.-H.; Sadou Yayé, H.; Sogaldi, A.; Antignac, M.; Tortolano, L.; Thirion, O.; Vieillard, V.; Yagoubi, N.; Do, B. Intrinsic Stability of the Antiviral Drug Umifenovir by Stress Testing and DFT Studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2021**, *196*, 113934, doi:10.1016/j.jpba.2021.113934.

Mots-clés : stabilité, dégradation, substances actives, médicaments, dispositifs médicaux, préformulation

APPROCHES ANTIVIRALES CONTRE LES CORONAVIRUS HUMAINS ET ANIMAUX

Quentin NEVERS

INRAE, Unité VIM « Virologie et Immunologie Moléculaires », Equipe « Coronavirus »

Mail : quentin.nevers@inrae.fr

Résumé :

La pandémie de Covid-19 a démontré à la fois la virulence des coronavirus et leur capacité à émerger. Les coronavirus sont responsables de maladies respiratoires chez l'Homme mais causent également des pathologies graves chez les animaux. Nous étudions deux coronavirus modèles : le SARS-CoV-2 et le coronavirus de la diarrhée épidémique porcine (ou PEDV), dont le taux de létalité peut atteindre 100% dans les élevages¹. **Malgré leur importance en santé humaine et leurs conséquences économique et sociétale démontrées, l'arsenal thérapeutique contre les coronavirus demeure dramatiquement limité.**

Deux stratégies anti-coronavirus nous intéressent. La première consiste à cibler les cyclophilines, une famille de protéines cellulaires qui sont détournées par plusieurs virus pour se multiplier. L'inhibition des cyclophilines par des petites molécules que nous avons développées rationnellement permet de bloquer fortement l'infection par le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus humains *in vitro*, en impactant une étape précoce du cycle viral. Deuxièmement, nous étudions une famille de mini-protéines synthétiques appelées α Reps ; par un criblage *phage-display*, nous avons identifié des α Reps se fixant sur la protéine d'enveloppe du SARS-CoV-2 et inhibant sa multiplication *in vitro* et *in vivo*². Nous utilisons la même stratégie contre le coronavirus porcine PEDV, et réalisons actuellement la caractérisation biochimique, structurale et fonctionnelle des α Reps anti-PEDV pour identifier une stratégie antivirale peu chère et simple à implémenter afin de contrôler la transmission aérienne de ce virus.

Ces deux stratégies thérapeutiques innovantes ciblant soit l'hôte soit le virus présentent une complémentarité qui sera discutée lors de la présentation de ces travaux.

Références :

1. Jung, K., Saif, L. J. & Wang, Q. Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV): An update on etiology, transmission, pathogenesis, and prevention and control. *Virus Res* **286**, 198045 (2020).
2. Thébault, S. *et al.* Biosynthetic proteins targeting the SARS-CoV-2 spike as anti-virals. *PLoS Pathog* **18**, e1010799 (2022).

Mots-clés : coronavirus ; cyclophilines ; α Reps ; antiviraux

STRATEGIES FOR THE DELIVERY OF INORGANICS

Anaïs PITTO-BARRY

Institut Galien paris-Saclay, CNRS UMR8612, Université Paris-Saclay

anaïs.pitto-barry@universite-paris-saclay.fr

Cancer is projected to claim the lives of up to 24 million individuals worldwide by 2030, with potential costs exceeding 20 trillion euros by 2050 if no additional investments in research and prevention are done.¹ Despite significant advancements in the development of chemotherapy agents combatting cancers, drug resistance and toxicity persist as substantial barriers. Inorganics, boasting a wider range of properties compared to organic drugs, emerge as promising candidates for acquiring specific functionalities,² while polymer assemblies are more and more exploited for the delivery of such compounds.³

We will present the various strategies we have been working with for the delivery of inorganics such as boron and ruthenium complexes: physical encapsulation into polymeric micelles,⁴ chemical binding between inorganics and monomers or preformed polymers,⁵ ligand modification on ruthenium complexes.⁶ The influence of the prodrug system will be shown on both chemical and biological properties.

Références

- (1) Fattal, E.; Tsapis, N. Nanomedicine technology: current achievements and new trends. *Clinical and Translational Imaging* **2014**, *2*, 77-87.
- (2) Barry, N. P. E.; Sadler, P. J. Challenges for Metals in Medicine: How Nanotechnology May Help To Shape the Future. *ACS Nano* **2013**, *7*, 5654-5659.
- (3) Yi, C.; Yang, Y.; Liu, B.; He, J.; Nie, Z. Polymer-guided assembly of inorganic nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 465-508.
- (4) Pitto-Barry, A.; Lupan, A.; Ellingford, C.; Attia, A. A. A.; Barry, N. P. E. New Class of Hybrid Materials for Detection, Capture, and "On-Demand" Release of Carbon Monoxide. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 13693-13701.
- (5) Wang, Y.; Pitto-Barry, A.; Habtemariam, A.; Romero-Canelon, I.; Sadler, P. J.; Barry, N. P. E. Nanoparticles of chitosan conjugated to organo-ruthenium complexes. *Inorg. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1058-1064.
- (6) Azmanova, M.; Rafols, L.; Cooper, P. A.; Seaton, C. C.; Shnyder, S. D.; Pitto-Barry, A. Anticancer Water-Soluble Organoruthenium Complexes: Synthesis and Preclinical Evaluation. *ChemBioChem* **2022**, *23*, e202200259.

Mots-clés : inorganics, drug delivery, prodrug, ruthenium, boron

**MARDI
2 AVRIL
2024**

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

**PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS**

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences



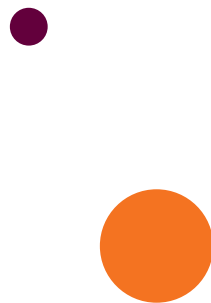
SESSION 4

NOUVEAUX ENTRANTS

Modérateurs :

Denis DAVID

Delphine MIKA



EPITRANSCRIPTOMIC CONTROL OF IMMUNE RESPONSE

Rami BECHARA

Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Immunologie des maladies virales, auto-immunes, hématologiques et bactériennes (IMVA-HB/IDMIT/UMR1184), Le Kremlin Bicêtre, France

Mail : ami.bechara@universite-paris-saclay.fr

Résumé :

Sjögren's disease (SjD) is an autoimmune condition where inflammation in exocrine glands, particularly in salivary gland epithelial cells (SGECs), is crucial. Understanding how RNA modifications affect gene expression, particularly through m⁶A addition by writers like METTL3/14, is important [1]. Our research assesses m⁶A machinery expression in SGECs of both controls and SjD patients, aiming to uncover how this regulation impacts inflammatory signaling in SGECs.

METTL14 showed increased expression in sorted SGECs from SjD, and both METTL3/14 proteins increased in SGECs. Knockdown experiments targeting m⁶A writers demonstrated elevated *CXCL10* expression upon SGEC activation by Poly(I:C) or IFN α , suggesting a protective effect of m⁶A against inflammation. RNA-seq and pathway analysis upon METTL3 inhibition revealed interferon signature gene induction. Mechanistically, blocking METTL3 heightened the presence of double stranded RNA (dsRNA), as confirmed by immunofluorescence and flow cytometry. In parallel, inhibiting METTL3 not only increased the capacity of SGECs to attract immune cells in transwell assays, but also elevated the expression of CD38 on B cells in co-culture assays.

Our findings highlight the role of RNA m⁶A pathway as a protector of SGECs in response to pro-inflammatory triggers. We hypothesize that the observed elevation of METTL3 and METTL14 in SGECs from SjD patients may not be sufficiently effective or significant in efficiently regulating the inflammatory response. Ongoing research is assessing the effectiveness of post-transcriptional regulation through the m⁶A pathway in preventing dsRNA accumulation in SGECs from SjD patients compared to controls.

Références :

Bechara, R*, S. Vagner, and X. Mariette, *Post-transcriptional checkpoints in autoimmunity*. Nat Rev Rheumatol, 2023. **19**(8): p. 486-502. * corresponding

Mots-clés : RNA, epitranscriptomic, autoimmunity

Gut microbiota signatures in patients with major depression: preliminary report

Sofia CUSSOTTO

Cussotto S¹, Colle R², Cassard AM³, Voican C³, Trainel N³, Gardier A¹, David D¹, Corruble E²

¹ Université Paris-Saclay, UVSQ, CESP-Inserm, MOODS UMR1018, Faculté de Pharmacie, Orsay, France

² Université Paris-Saclay, UVSQ, CESP-Inserm, MOODS UMR1018, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France; Service hospitalo-universitaire de psychiatrie, h pital de Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris-Saclay, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

³ Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM U996 Inflammation, Orsay, France.

Résumé :

Estimates from the World Health Organization (WHO) suggest that worldwide 280 million people are affected by major depressive disorder (MDD) (1). This disorder is accompanied by an high rate of non-response to antidepressants. Over the last two decades, a growing body of evidence has highlighted a role for the microbiota-gut-brain axis in several behavioral and psychiatric conditions (2). Strikingly, individuals with major depressive episodes (MDE) in a context of MDD can exhibit alterations in microbiota composition compared to healthy controls (3) and antidepressant drug may change it. Interestingly, we have previously shown that the baseline blood microbiome in patients with a MDE was distinct from that of healthy controls and changed after antidepressant treatment (4). However, the results to date are still incongruent.

Based on these premises, the aim of this study is to expand the current limited knowledge in the field with a three-step approach: (i) compare the microbiota composition of antidepressant drug free patients with a current MDE in a context of MDD to healthy controls, (ii) assess associations between baseline microbiota composition and clinical improvement after antidepressant treatment in MDE/MDD patients, and (iii) on a subset of patients, investigate the potential effects of venlafaxine on the microbiota.

In a cohort of 25 antidepressant drug-free depressed MDD patients (DEPARRESTCLIN, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02051413), compared to 28 matched healthy controls, changes in different features of the microbiota, including the relative abundance of several phyla, families and genera were detected. No changes were found in the alpha-diversity indexes. Follow-up studies will include deeper investigations that will provide novel insights into the role of the gut microbiota in antidepressant response, via the identification of potential microbial biomarkers.

Références :

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 4 March 2023).
2. Bastiaanssen TFS, Cussotto S, Claesson MJ, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2020;28(1):26–39.
3. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry*. 2023 Dec 8;13(1):379.
4. Ciocan D, Cassard AM, Becquemont L, Verstuyft C, Voican CS, El Asmar K, et al. Blood microbiota and metabolomic signature of major depression before and after antidepressant treatment: a prospective case-control study. *J Psychiatry Neurosci*. 2021 May 19;46(3):E358–68.

Mots-clés : gut-brain axis, microbiota, depression, biomarker

MORTALITY IN PATIENTS WITH OBESITY AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME RECEIVING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

T i PHAM

Service de Médecine Intensive-Réanimation, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, DMU CORREVE, FHU SEPSIS, Groupe de Recherche CARMAS, Le Kremlin-Bicêtre, France; Université Paris-Saclay, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Université Paris-Sud, Inserm U1018, Equipe d'Epidemiologie Respiratoire Int grative, Centre d'Epid miologie et de Santé des Populations, Villejuif, France;

Mail : tai.pham@aphp.fr

Résumé :

Introduction: Patients with obesity are at increased risk for developing acute respiratory distress syndrome (ARDS). Some centers consider obesity a relative contraindication to receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support, despite growing implementation of ECMO for ARDS in the general population.

Objectives: To investigate the association between obesity and mortality in patients with ARDS receiving ECMO.

Methods: Large, international, multicenter, retrospective cohort study. We evaluated the association of obesity (body mass index > 30 kg/m²), with mortality in patients receiving ECMO for ARDS by performing adjusted multivariable logistic regression and propensity score matching.

Measurements and Main Results: Of 790 patients with ARDS receiving ECMO in our study, 320 had obesity. Of those, 24.1% died in the ICU, compared with 35.3% of patients without obesity ($P < 0.001$). In adjusted models, obesity was associated with lower ICU mortality (odds ratio, 0.63 [95% confidence interval, 0.43–0.93]; $P = 0.018$). Examined as a continuous variable, higher body mass index was associated with decreased ICU mortality in multivariable regression (odds ratio, 0.97 [95% confidence interval, 0.95–1.00]; $P = 0.023$). In propensity score matching of 199 patients with obesity to 199 patients without, patients with obesity had a lower probability of ICU death than those without (22.6% vs. 35.2%; $P = 0.007$).

Conclusions: Among patients receiving ECMO for ARDS, those with obesity had lower ICU mortality than patients without obesity in multivariable and propensity score matching analyses. Our findings support the notion that obesity should not be considered a general contraindication to ECMO.

Références :

1. Rudym D, Pham T, Rackley CR, Grasselli G, Anderson M, Baldwin MR, et al. Mortality in Patients with Obesity and Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: The Multicenter ECMO Obesity Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Sep 15;208(6):685–94.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788–800.
3. Javidfar J, Zaaqoq AM, Labib A, Barnett AG, Hayanga JA, Eschun G, et al. Morbid obesity's impact on COVID-19 patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: The covid-19 critical care consortium database review. *Perfusion*. 2023 Feb 8;2676591231156487.
4. Prasad NR, Elkholey K, Patel NR, Junqueira E, Cohen ES, Whitmore SP. Obesity associated with improved mortality of extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19 pneumonia. *Perfusion*. 2023 May 25;2676591231178896.

Mots-clés : Epid miologie, d tresse respiratoire, ECMO, cohortes, ob sit 

LIPID ANALYSIS OF SKIN DISEASES: (ATOPIC DERMATITIS, SKIN CANCER)

Joudi BAKAR, Rime Michael-Jubeli, Arlette Baillet-Guffroy, Ali Tfayli

Lip(Sys)², Chimie Analytique

Joudi.bakar@universite-paris-saclay.fr

Résumé :

Stratum corneum lipids are responsible for the skin's barrier function. They are the final product of epidermis lipid biosynthesis. A powerful analytical method (normal-phase liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry (NPLC/HR-MSⁿ)) was developed in order to separate, in a single run, lipid classes with a wide polarity range. Chromatographic conditions were particularly designed to analyze lipids of intermediate polarity such as ceramides. Rich information was obtained about the molecular structure of keratinocyte differentiation biomarkers such as ceramides, glucosylceramides, and sphingomyelins and the microstructures of reconstructed human epidermis lipids using HR-MSⁿ. This developed analytical technique was applied to identify biological markers of skin diseases such as Atopic dermatitis and skin cancer. Atopic dermatitis (AD) is associated with a chronic inflammation and an altered skin barrier. Reconstructed Human Epidermis (RHE) models mimic the characteristics of atopic dermatitis have been used. We particularly studied the lipid profile of the ceramide subclasses: Non-hydroxy sphingosine [NS] and Esterified ω -hydroxy sphingosine [EOS], which have been reported to be clearly modified in atopic skin. Lipid profile changes were observed in the altered RHE: such as an increase in the ceramides [NS] which composed of an unsaturated fatty acid chain, a decrease in the [NS] presenting a total carbon number ≥ 42 carbon atoms and a decrease in ceramides [EOS]. These results are in accordance with reported lipid profiles of human atopic skin *in vivo*. Moreover, we are working on the identification of biomarkers of melanoma skin cancer using the developed analytical method.

Références : A. Assi, J. Bakar, D. Libong, E. Sarkees, A. Solgadi, A. Baillet-Guffroy, R. Michael-Jubeli and A. Tfayli, *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2019, DOI: 10.1007/s00216-019-02301-3.

Mots-clés : Atopic Dermatitis, ceramide analysis, NP-LC/HR-MSⁿ, Reconstructed Human Epidermis, skin diseases

**MARDI
2 AVRIL
2024**

Bâtiment
Henri Moissan

Amphi Olivier Kahn

**PROGRAMME
JOURNÉE NOUVEAUX ENTRANTS**

Organisée par la
Graduate School
Health and
Drug Sciences

SESSION POSTERS PLATEFORMES

MOAL: IMPROVING THE REPRODUCIBILITY OF OMIC BIOANALYSIS

Florent Dumont¹, Claudine Deloménie², Guillaume Bernadat³

¹ *IPSIT Bioinfo, UMS IPSIT, Université Paris-Saclay, 17 avenue des sciences – 91400 ORSAY*

² *ACTAGen, UMS IPSIT, Université Paris-Saclay, 17 avenue des sciences - 91400 ORSAY*

³ *BioCIS UMR-CNRS 8076, Université Paris-Saclay, 17 avenue des sciences - 91400 ORSAY*

Mail : florent.dumont@universite-paris-saclay

Abstract

Exploiting omic data has become usual in many medical and biological research laboratories. Indeed the increasing number of technological platforms and their attached services, the lessening of costs and the publication of raw data, impulse the creation of new standards in analysis methodology. We define as « bioanalysis » the final analysis steps leading to biological interpretation, where significant results must be scaffolded by infographics integrated to scientific literature data to help interpretation.

Currently, bioanalysis does not have a simple, standardized and automated workflow that can be applied on a laptop for reproducible research in the laboratory. In this context, we developed **moal** [1] (Multi Omic Analysis at Lab), a R package including an easy-to-use omic function to meet this need. Briefly, the workflow requires normalized data, statistical experimental design and symbol annotations: quality control and unsupervised classification are applied on global data for all input factors, ANOVA model is applied for differential analysis, results are filtered using a threshold gradient on fold-changes, then venn diagram, cluster analysis and functional analysis (MsigDB [2] geneset enrichment, topGO [3] and STRINGdb [4] interaction network) are applied on lists.

Omic analysis are often exploited in a collaborative way between researchers, platform engineers and data scientists. To be more efficient and valorize results, we test in partnership with INSERM **ADLIN Science platform** [5], a user-friendly, integrated environment that assists and guides the user in building and managing projects.

References:

[1] Liberzon et al. The Molecular Signatures Database hallmark gene set collection. Cell Syst. 2015 Dec 23;1(6):417-425.

[2] Alexa A, Rahnenfuhrer J (2022) topGO

[3] Szklarczyk et al. Nucleic Acids Res. 2015 43(Database issue):D447-52

[4] STRING DATABASE. Nucleic Acids Res. 2023 Jan 6;51(D1):D638-646.

[5] <https://adlin-science.com/>.

MS@BPC**PLATEFORME DE SPECTROMÉTRIE DE MASSE****PETITES MOLECULES DU PÔLE BPC**

Tanya Inceoglu, Hélène Maisonneuve, Bastien Prost, Audrey Solgadi

Ingénierie et Plateformes au Service de l'Innovation Thérapeutique UMS-IPSIT

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay ICMMO

Mail : ms.bpc@universite-paris-saclay.fr

MS@BPC est une plateforme de spectrométrie de masse commune à 2 entités : l'Unité Mixte de Service « Ingénierie et Plateformes au Service de l'Innovation Thérapeutique » (UMS-IPSIT) et l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO). Elle rassemble, au sein du pôle Biologie-Pharmacie-Chimie (BPC – Henri Moissan), 6 ensembles instrumentaux dont 3 récents (2023) ainsi que le savoir-faire spécifique et complémentaire de ses 4 agents.

MS@BPC propose à la communauté Paris-Saclay et francilienne les prestations suivantes :

- caractérisation structurale de substances naturelles ou synthétiques, de molécules d'intérêt thérapeutique, de molécules (bio)organique et (bio)inorganique ;
- quantification de médicaments et métabolites dans des milieux biologiques complexes ;
- profilage lipidomique non ciblé par comparaison de populations d'échantillons via une approche statistique d'analyse en composante principale visant à mettre en évidence des différences entre les groupes et identifier des lipides discriminants.

Grâce à ses dernières acquisitions, de nouvelles prestations sont en cours de développement, venez les découvrir sur notre poster !

Mots-clés : plateforme, spectrométrie de masse, analyse structurale, LCMS, petites molécules, lipidomique

UMS IPSIT : INGENIERIE ET PLATEFORMES AU SERVICE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE

Valérie Domergue, Anne Garnier

UMS IPSIT, US31, UAR3679

Mails : valerie.domergue@universite-paris-saclay.fr, anne.garnier@universite-paris-saclay.fr

L'IPSIT (Ingénierie et Plateformes au Service de l'innovation thérapeutique) est une Unité Mixte de Service placée sous les tutelles de l'Université Paris-Saclay (UMS-IPSIT), l'INSERM (US31) et le CNRS (UAR3679). Installée dans le nouveau bâtiment Henri Moissan sur le plateau de Saclay, l'IPSIT regroupe 11 plateformes techniques, organisées en trois pôles technologiques (IMCELLF, OMICS, INTERACTIONS) et trois plateformes transverses. L'IPSIT se veut résolument à l'interface de la chimie, de la biologie et de la clinique en établissant le lien entre la cible pathologique et le médicament. L'IPSIT est adossée à une Structure Fédérative de Recherche (SFR) qui rassemble l'UMS et 25 équipes de Recherche. Enfin, l'IPSIT participe à l'animation scientifique et à la formation des étudiants et des personnels tout en contribuant au rapprochement d'équipes d'horizons différents et à la transdisciplinarité des collaborations.

Mots-clés : plateformes techniques, Innovation thérapeutique

DÉPARTEMENT DE BIOTECHNOLOGIE DE LA SANTÉ : EXPLORATIONS BIOLOGIQUES ET INNOVATION TECHNOLOGIQUE EN SANTÉ HUMAINE

Stanislas Grassin Delyle^{1,2}

Henri-Jean Garchon, Simon Glatigny, Frédéric Cremazy, Aude Jobart-Malfait, Olivier Le Coz, Marcel Bonay^{1,2}

¹Département de Biotechnologie de la Santé, Université Paris-Saclay, UVSQ, UFR Simone Veil – Santé, Montigny le Bretonneux, France; ²Exhalomics®, Hôpital Foch, Suresnes, France;

Mail : stanislas.grassin-delyle@uvsq.fr

Contact unique département : plateformes.dbs.svs@uvsq.fr

La médecine de précision implique d'améliorer toujours davantage le niveau de connaissance de la physiologie et de la pathologie à l'échelle des populations et des individus, ce qui est l'objectif de nombre de travaux de recherche expérimentale, clinique ou translationnelle. Les méthodes d'explorations mises en œuvre s'attachent à la caractérisation des différentes échelles du vivant, de l'animal entier à l'atome, et font appel à des sciences pluridisciplinaires (anatomopathologie, génétique, immunologie, pharmacologie, sciences analytiques et imagerie, science des données...).

Le Département de Biotechnologie de la Santé est une structure proposant une offre technologique et des compétences scientifiques et médicales adaptées aux collaborations et prestations de service académiques ou industrielles dans le domaine de la santé humaine. Les plateformes d'histopathologie, d'imagerie / cytométrie, de génomique et de spectrométrie de masse proposent ainsi la mise à disposition d'instruments (formations et locations à la durée) ou des prestations complètes incluant les développements et validations méthodologiques, l'analyse des échantillons, l'interprétation et le rendu des résultats. Les matrices analysées concernent tous types d'échantillons humains (sang, plasma, tissus...) ainsi que les échantillons provenant de modèles animaux et expérimentaux (cultures cellulaires...). Les principales technologies disponibles sont la cytométrie en flux et la cyto-imagerie en flux, la microscopie photonique, les immunomarquages sur tissus ou organoïdes transparisés ou sur lame, le séquençage haut-débit / NGS et les analyses métabolomiques (ciblées ou non-ciblées), moléculaires (médicaments, toxiques, métabolites et composés endogènes) et élémentaires.

Fortement implanté dans le territoire Paris – Saclay et Saint Quentin en Yvelines, le département est partenaire de projets industriels et académiques régionaux, nationaux et internationaux, tant pour de la recherche expérimentale que clinique. Le Département est particulièrement engagé dans des programmes de recherche à grande échelle (IHU, RHU) ou fédératifs (FHU), en collaboration et complémentarité avec les autres institutions du territoire et en lien direct avec les médecins, biologistes et chercheurs porteurs des projets.

Avec comme objectif de contribuer à l'innovation technologique en santé, pour la médecine de ville et hospitalière, le Département développe aussi des projets de recherche sur des technologies innovantes, comme par exemple sur l'analyse des composés organiques volatils dans l'air expiré (volatilomique).

UMS IPSIT – PROTEOMIC PLATFORM: A PROTEOMIC APPROACH TO ASSESS THE EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING IN DIET-INDUCED HEPATIC STEATOSIS

Tung-Son NGUYEN², Guillaume RUELLOU¹, Alexandre DOS SANTOS², Sylvie JOB², Jamila FAIVRE², Stéphanie YEN-NICOLAY¹ and Nicolas MONIAUX²

¹PROTEOMIC facility, UMS IPSIT, Université Paris-Saclay, Orsay, France

²U1193, Inserm, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

Mail : stephanie.nicolay@universite-paris-saclay.fr

Résumé :

Non-Alcoholic Fatty Liver disease is a chronic metabolic inflammatory disorder associated with obesity, insulin resistance, and fat accumulation in the liver. Non-Alcoholic steatosis can usually be reversed by a simple diet, except for 5% of the cases progressing into the irreversible NASH stage.

Oxidative stress is well known as responsible for cellular and molecular mechanisms inducing NASH transition[1]. Nicolas Moniaux and co-workers' hypothesis is that the nature of proteins and their oxidative status within the extracellular environment are involved into disease progression. To investigate this hypothesis, they developed a murine metabolic model and studied the proteome modifications of the extracellular matrix (ECM). The experiment described here consists into feeding 3 groups of wild type mice with 3 types of diet: low-fat diet for 4 months, high fat diet for 4 months, or high-fat diet for 2 months followed by low-fat diet for 2 months (reverse diet). IPSIT PROTEOMIC facility performed proteomic analysis of the ECM fractions, using high-resolution mass spectrometry and dedicated software to identify and quantify proteins. Statistical analysis were performed with R 4.1.2 software, differences with $p < 0,05$ considered significant.

159 ECM proteins were identified with 111 proteins common in all diet conditions, and 114 were semi-quantified. The high fat diet induced a shift of the matrixome characterized by 12 dysregulated matrix proteins involved in lipoprotein metabolism and antigen presentation modified.

Interestingly, the reverse diet group did not show a complete reversion of their condition, presenting instead a unique and intermediary phenotype of their ECM matrix.

Références :

[1] C.T.Shearn, D.J.Orlicky, L.M.Saba, A.H.Shearn, Dennis R.Petersen, *j.freeradbiomed.* 2015 89, 1144–1153

Mots-clés : hepatic steatosis, proteomic