

Journée scientifique de l'Institut de Biologie François Jacob

Lundi 16 Novembre 2026 au Beffroi de Montrouge

Liste des abstracts



1-Exploring brain aging signatures and its link with Alzheimer's disease emergence with the help of cerebral organoid models

Luc Alison, Julie Flahou, Marco Antonio Mendoza-Parra

2-Réplication de variants associés à la longévité dans la cohorte française de centenaires

Assia Benmehdia, Mourad Sahbatou, Florian Sandron, Delphine Bacq-Daian, Hélène Blanché, Edith Le Floch, Alexandre How-Kit, Jean-François Zagury, Jean-François Deleuze and Claire Dandine-Roulland

3-Analysis of prefrontal cortex single nucleus data in young and old non-human primates

C. Su, L. Dupuis, C. Derbois, F. Petit, L. Garcia, J.F. Deleuze, M. Dhenain and E. Bonnet

4-HLA-G en transplantation : d'un biomarqueur associé au non-rejet à l'ingénierie de greffons hypo-immunogéniques

J. Bordenave, N. Merle, C. Schenowitz, V. Peux, O. Brugière, G. Lemaitre, N.O. Fortunel, J. LeMaout and N. Rouas-Freiss

5-DNA polymerase theta (Pol θ) shapes the immunogenic fate of mitochondrial DNA after irradiation

Alice Bréguiroux, Marie Vandamme, Noëlle Wahl, Maëwenn Verbrugghe, Lamya Irbah, Nicolas Goudin, Guillaume Pinna, Pascale Bertrand, Camille Gelot

6-Un programme régulateur conservé des macrophages CX3CR1⁺ dans l'ensemble du tractus intestinal est associé au contrôle post-traitement du VIH chez des macaques infectés par le SIV

H. Britel, S. Hua, K. Benmeziane, D. Desjardins, N. Dimant, F. Relouzat, V. Avettand-Fenoël, N. Dereuddre-Bosquet, A. SáezCirión, R. Le Grand and M. Cavarelli

7-Evaluation transcriptomique de la maturation des organoïdes pour le développement d'une approche de contrôle qualité

S. Brohard, J-F. Deleuze and E. Bonnet

8-La Cellule de Soutien du Site d'Évry dans les coulisses de la science

S. Cabessut

9-Réparation des dommages oxydatifs de l'ADN dans le génome mitochondrial

Sabine Tricot, Matheus Oliveira De Sena, Julliane Araujo De Melo Campos, Jérôme Lebeau, Xavier Renaudin, Anna Campalans

10-Roles of the human IgH locus 3' Super enhancers in BCR expression and Class Switch Recombination

Delfina Ordanoska^{*1}, Ewen Catier^{*1,2}, Laurent Deleurme¹, Baptiste Lottin¹, Karine Sii Felice², Michel Cogné¹

11-Second development SGA action for Medical Counter Measures against CBRN threats performed in the frame of the RESILIENCE FPA consortium

L. Chibko, Y. Saintigny

12-Resolving Growth-Production Conflicts via Proteome Allocation engineering

A Choudhury, C. Sube, L. Callanquin, J. LeBoulch, M. Cadillon, V. Doring, M. Bouzon. L2BMS, Genoscope, CEA-Jacob

13-Characterisation du rôle d'EPHB4 dans le développement des cellules germinales primordiales humaines

Anna Cloarec, Delphine Moison, Stéphanie Pozzi-Gaudin, Laura Bellutti, Gabriel Livera

14-Traitement chélatant oral au LiHOPO : quels effets après une contamination pulmonaire au plutonium ?

L. De Castro, K. Devilliers, M. Defrance, AS. Chaplault, A. Moureau, O. Grémy.

15-Visualisation par imagerie TEP-TDM du dépôt de particules infectieuses inhalées chez le macaque exposé au virus de la grippe H1N1

B. Delache, M. Galhaut, A.R. Garnier, C. Herate, J. Lemaitre, O. Dissake Attiapo, N. Deurreudre-Bosquet, T. Naninck, J.N. Tournier, F. Relouzat & R. Le Grand

16-Benchmarking des technologies de séquençage du génome humain et les applications des long-reads

M. Delepine, A. Leduc, F. Sandron, D. Delafoy, A. Bachr, M. Letexier, C. Fund, C. Derbois, V. La Villa, V. Turon, J.-F. Deleuze, V. Meyer, Z. Gerber

17-Un modèle ex vivo de tissu intestinal pour étudier les mécanismes de transmission sexuelle du virus de la variole du singe

P. Kargal Gopalakrishna, S. Luccantoni, Q. Pascal, A. Ferrier, C. Herate, F. Relouzat, J. Tournier, R. Le Grand, M. Cavarelli

18-Modéliser le dialogue métabolique et immunitaire du tissu adipeux dans une co-culture 3D

O. Goupille, C. Bourgeois, N. Nunez, R. Le Grand, G. Pourcher, O. Lambotte, E. Payen

19-MicroScope, an Integrated Platform for the Annotation and Exploration of Microbial Gene Functions through Genomic, Pangenomic and Metabolic Comparative Analysis

Noelle Haddad, Alexandra Calteau, Aurélie Lajus, Jean Mainguy, David Roche, Zoé Rouy, David Vallenet

20-Efficacité du vaccin MVA (Modified-Vaccinia Ankara) administré en prophylaxie pré- et post-exposition contre la transmission sexuelle du virus Monkeypox de clade IIb chez les macaques cynomolgus

Cécile Herate, Audrey Ferrier-Rembert, Francis Saint-Cyr, Anne-Sophie Gallouët, Quentin Pascal, Hélène Di Franco, Mariangela Cavarelli, Nathalie Bosquet-Dereuddre, Wesley Gros, Benoit Delache, Sébastien Langlois, Hawa Timera, Fanny Jarjaval, Laetitia Bossevot, Camille Ludot, Catherine Brua, Maxence Lechemia, Olivier Ferraris, Nathalie Silvestre, Roger Le Grand, et Jean-Nicolas Tournier

21-Implementation of the marmoset model of Tuberculosis for PK/PD evaluation of treatment efficacy

Candie Joly, Julien Lemaitre, Flavie Misplon, Benoit Delache, Celine Mayet, Juan Calvet Seral, Kyllian Lheureux, Emma Jouglu, Sophie Luccantoni, Quentin Pascal, Nathalie Bosquet, Thibaut Naninck, Peter Velickovic, Alessandro Di deo, Oscar Della Pasqua, Alfonso Mendoza, Laura E. Via, Wafa Frigui, Roland Brosch, Roger Le Grand.

22-Pipeline d'identification extensive de Variations Structurales dans du reséquençage nanopore de génome complet pour l'identification de mutations dans des maladies rares

Ismaïl Benaïcha, Jean-François Deleuze, Eric Bonnet et Claire Jubin

23- RESILIENCE FPA: European Strategic alliance for research, development and innovation on medical countermeasures against CBRN threats

Renaud Laffourcade, Ileana Akricchi, Isabelle Philippe, Fanny Caputo, Elie Abou Nakad, Nathalie Bosquet, Christophe Junot, Roger Le Grand and Yannick Saintigny

24-COUNTERACT : European agile network for medical COUNTERmeasures Against CBRN Threats

Renaud Laffourcade, Ileana Akricchi, Isabelle Philippe, Fanny Caputo, Elie Abou Nakad, Nathalie Bosquet, Christophe Junot, Roger Le Grand and Yannick Saintigny

25-Technological sovereignty in healthcare innovation and production for defence: proposal for an evaluation index to guide European policies

Renaud Laffourcade, Ileana Akricchi, Fanny Caputo, Patrick Cappe de Baillon, Jiska Kentrop, Florence Le Page and Yannick Saintigny

26-Approche méthodologique pour l'analyse de l'édition de l'ARN : une étude de cas de tissus cérébraux

Julie Le Borgne, Florence Mauger, Marie Bouaud, Florence Jobard, Christian Daviaud, Bertrand Fin, Francis Rousseau, Eric Bonnet, Jean-François Deleuze, Kévin Muret

27-A 3D model of glioblastoma to optimize immunotherapy efficacy: application to CAR-T cells

Noa LEGRAND, Jérémy Raguin, Irena Rajnpreht, Thierry Kortulewski, Imane Benhammou, Laurent R Gauthier, Emmanuel Donnadieu, Marc-André Mouthon

28-Disease progression is associated with differential neutrophil maturation in mycobacterium tuberculosis-infected macaques

Stanley Dinko, Candie Joly, Paul Mazet, Gaëlle Sandillon, Victor Magneron, Natalia Nunez, Céline Mayet, Ségolène Diry, Cassandra Gaspar, Marco Leonec, Sophie Luccantoni, Camille Ludot, Benoit Delache, Emma Jougla, Julie Morin, Wafa Zouaoui-Frigui, Roland Brosch, Vanessa Contreras, Anne-Sophie Galloüet, Nathalie Bosquet, Francis Relouzat, Quentin Pascal, Baptiste Jean, Marion Holzapfel, Olivier Lambotte, Thibaut Naninck, Roger Le Grand and Julien Lemaitre

29-Etudes sur le mosaïcisme en maladies rares au CReflX

Jules Lepont--Richez, Fatima Chellat, Mélanie Letexier, Ahouefa Printil Aho Glele, Frédérique Nowak, Alain Viari, Violette Turon, Thomas Eychenne, Jean-François Deleuze

30-Un modèle moustique-macaque pour le développement d'un vaccin pan-flavivirus : caractérisation virologique et immunologique

J. Morvan, Olivier Aïqui-Reboul-Paviet, Laetitia Bossevot, Mariangela Cavarelli, J. Morin, Suzon Lambert, Pierre Roques, Aurélie Murras, Frédéric Martinon, Anne-Sophie Beignon et N. Dereuddre-Bosquet

31-Imagerie corps entier de la distribution des pathogènes et de la réponse immunitaire par Tomographie par Emission de Positrons

C. Mayet¹, S. Huvelle¹, A-R. Garnier¹, C. Cavillac¹, F. Caillé² and T. Naninck¹

32-Characterization of microbiota perturbation and RSV infection in Non-Human Primates to investigate microbiome-immune interactions

Lise Sanchez, Claire-Maëlle Fovet, Camille Bouillier, Mathilde Galhaut, Cindy Adapen, Camille Pimienta, Anaïs-Rachel Garnier, Constance Cavillac, Ségolène Diry, Cassandra Gaspar, Francis Saint-Cyr, Sebastien Langlois, Emma Burban, Roger Legrand, Nabila Seddiki, Elisabeth Menu

33-La lamine B1, un nouveau régulateur de la séparation des chromosomes au cours de la mitose

J. Picotto, L. Urli, F. Cipressa, D. Busso, G. Cenci, P. Bertrand, and G. Pennarun

34-FUCCI2a system allows single cell monitoring of HIV-1 permissiveness and T592 phosphorylation in PMA-differentiated THP-1 macrophage-like cells

Allain J ; Pinaud M ; Marquette C ; Lacroix L. ; Granotier C. ; Dechamps . ; Kadri Z. ; Zamborlini A.

35-Microglia-Neuron interactions shape inhibitory networks in pediatric epilepsy

Y. Poulot, M. Khakpour, A. Warden, R. Castaño-Martín, N. Bakouh, R. Derounian, E.

Dossi, G. Huberfeld, S. Ciura, N. Coufal, B. Thomas, M.-È. Tremblay, G. Miliot

36-La surexpression de la lamine B1 induit un stress réplicatif : causes et conséquences

E. Rass, P. Fontanilla-Ramirez, D. Genet, P. Wanschoor, A. Moussa, B. Thézé, G. Pennarun, C. Chabance-Okumur, P. Bertrand

37-Exploration de quatre approches pour reconnaître sélectivement la chlordécone et mettre au point un système de détection

P.-L. Saaidi, S. Abid, H. Volland, J.-C. Rain, C. Gasse, F. Ducongé, A. Martinez, G. Frison, H. Kanso

38-Travaux préliminaires sur le développement d'une méthodologie de deep learning capable d'intégrer des données multi-omiques à modalités manquantes via l'utilisation de la distillation de connaissance

M. Savino, A. Bastero Anegon, A. Gloaguen and E. Le Floch

39-Coupes de tissus pulmonaire de précision de primates non-humain : un modèle ex vivo pour étudier les infections respiratoires

C. Schimmich*, C. Adapen*, C. Pimienta, J.J. Saez-Pons, S. Luccantoni, C. Ludot, Q. Pascal, C. Mayet, T. Naninck, J. Lemaitre, S. Langlois, M. Potier, F. Saint-Cyr, R. Le-Grand and E. Menu

** Ces deux auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail.*

40-Des outils numériques pour l'exploitation des données scientifiques au service de la science

Brice Targat, Karl-Stephan Baczkowski, Thibault Crouzet, Jean-Baptiste Sevestre, Wesley Gros, Aurélien Marc, Cyril Etienne, Simon Gosset

41- Une plateforme microfluidique 3D pour l'évaluation fonctionnelle de thérapies personnalisées : application au ciblage de HLA-G, point de contrôle immunitaire et antigène tumoral

V. Wang, J. Russick, N. Merle, I. Poras, F. Desgrandchamps, J. LeMaout, N. Rouas-Freiss



1-Exploring brain aging signatures and its link with Alzheimer's disease emergence with the help of cerebral organoid models

Luc Alison, Julie Flahou, Marco Antonio Mendoza-Parra

¹UMR 8030 Génomique Métabolique, Genoscope, Institut François Jacob, CEA, CNRS, Univ Evry, Université Paris-Saclay, Évry, France

Aging is at the basis of the emergence of several diseases in the western countries, including multiple human neurodegenerative disorders (Hou et al. 2019). Understanding the molecular drivers of aging represent a fundamental question to address, notably with the continuous gain in the lifespan of the population. Current evidence indicates that the progressive accumulation of senescent cells within the body contributes to molecular aging characteristics; including in the brain (Di Micco et al. 2021). Furthermore, recent strategies focused in selectively eliminate senescent cells (known as senolytics), or in suppressing the senescence associated secretory phenotype (SASP) (known as senomorphics), responsible for the typical chronic inflammation retrieved in aging, were also evaluated in the context of the nervous system, notably in the context of mouse models mimicking hallmarks of Alzheimer's disease (Zhang et al. 2019; Bussian et al. 2018). However, the use of mouse models for evaluating the development of neurodegenerative disorders like Alzheimer's disease appeared to reach its limits, confirmed by the failure of large number of Alzheimer's disease clinical trials (Granzotto et al. 2024).

In the last years, the use of in-vitro 3-dimensional cell cultures presenting self-organized properties – known as cerebral or brain organoids – is revolutionizing the study of human nervous tissue development. Indeed, with this novel model, human induced pluripotent stem cells can be differentiated in nervous tissue, composed by a variety of neuronal subtypes, but also astro-glia related cells. The use of brain organoids has been used for modeling neurodevelopmental events, but also initiate a major trend of studies focused in neurodegenerative diseases (Di Lullo and Kriegstein 2017).

Within this project we aim at studying the emergence of senescent cells within the nervous tissue and their influence to organization of the tissue system. For this, we will take advantage of brain organoid cultures presenting a link to aging disorders like the use of human induced pluripotent stem cells harboring (i) familial mutations associated to Alzheimer's disease; (ii) mutations related to the Werner syndrome, a rare human disorder characterized by early onset of aging-associated diseases. Furthermore, artificial methods for driving the emergence of senescent cells will be explored, as a way to control the penetrance of the system. As a readout we will use major developments in the team in the field of spatial omics; specifically, the use of spatially-resolved transcriptomics (Lozachmeur et al. 2023) as well as spatial epigenomics (Mendoza-Ferri et al; 2025).

Keywords: Cellular senescence, Brain organoids, Senescence induction, Neurodegenerative diseases, Spatial omics

2-Réplication de variants associés à la longévité dans la cohorte française de centenaires

Assia BENMEHDIA¹, Mourad SAHBATOU², Florian SANDRON¹, Delphine BACQ-DAIAN¹, Hélène BLANCHÉ², Edith LE FLOCH¹, Alexandre HOW-KIT², Jean-François ZAGURY³, Jean-François DELEUZE^{1,2,4} and Claire DANDINE-ROULLAND¹

1 Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Institut de Biologie François Jacob, Direction de la Recherche Fondamentale, CEA, Evry, France

2 Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, Fondation Jean Dausset, Paris, France

3 Conservatoire national des arts et métiers, Paris, France

4 Centre de Référence, d'Innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX), Evry, France

Corresponding Author: dandine@cnrgh.fr, deleuze@cnrgh.fr

Les centenaires sont un modèle de vieillissement en bonne santé et de résistance aux maladies liées à l'âge. De nombreux variants ont été associés à la longévité exceptionnelle, mais leur réplication dans des populations indépendantes reste limitée. Le projet AGENOMICS étudie les déterminants génétiques de la longévité par séquençage du génome entier (WGS) de plus de 1 100 centenaires français (cohorte CEPH Chronos). Nous avons évalué la répliquabilité de variants rapportés dans la littérature comme associés à la longévité ou à la maladie d'Alzheimer (MA).

Les 1 106 échantillons AGENOMICS (individus âgés de 90 ans et plus, dont 84 % de femmes) ont été séquencés et environ 30 millions de variants ont été retenus après contrôle qualité. Les fréquences alléliques de 19 variants rapportés dans des cohortes européennes et est-asiatiques ont été comparées à celles de 1 068 témoins FranceGenRef (FWG, 20 à 70 ans, 33 % de femmes). La comparaison reposait sur une régression logistique (PLINK2), ajustée sur les composantes principales (CP) et le sexe (modèle 1), ou sur les CP seules (modèle 2). La projection sur 1000 Genomes a confirmé l'ascendance européenne des échantillons.

Cinq variants ont atteint le seuil de Bonferroni ($p < 0,00263$). rs429358 (APOE4), rs4420638 (APOC1), rs6857 (NECTIN2) et rs2075650 (TOMM40) présentaient un OR < 1 sous les deux modèles, soit un effet négatif sur la longévité. La fréquence de l'allèle APOE4 était de 5,6 % dans AGENOMICS contre 12,3 % dans FWG. rs7412 (APOE2) avait un OR > 1 , soit un effet positif, sous le modèle 2 seulement. Compte tenu du fort déséquilibre de sexe entre les deux cohortes, l'ajout du sexe comme covariable dans le modèle 1 pourrait entraîner une sur-correction. Parmi ces cinq variants, seuls rs4420638, rs7412 et rs2075650 ont passé les filtres qualité. Les 14 autres variants n'ont pas été répliqués, dont cinq identifiés dans des cohortes est-asiatiques (ANKRD20A9P, BMPER, IL6, CLEC3B, TMEM43). Les signes des OR étaient cohérents avec la littérature, sans réplication significative, pour TREM2, PLCG2 et ABI3 (risque de MA) ainsi que pour RAD50 et GPR78 (longévité).



Cette étude réplique dans une cohorte indépendante l'association à la longévité de cinq variants de la région APOE (rs429358, rs4420638, rs6857, rs2075650 et rs7412), dont trois

ont passé les filtres qualité, et illustre le potentiel des données AGENOMICS. La réplication limitée des autres variants pourrait refléter des différences de plateforme (génotypage vs WGS), d'approche statistique, de puissance ou d'ascendance.

Mots-clés (5) : Longévité ; AGENOMICS ; Séquençage du génome entier ; Étude de réplication ; Variants génétiques

3-Analysis of prefrontal cortex single nucleus data in young and old non-human primates

C. Su¹, L. Dupuis², C. Derbois¹, F. Petit³, L. Garcia², J.F. Deleuze¹, M. Dhenain² and E. Bonnet¹

¹ Laboratoire de Bio-Analyse, CNRGH, CEA-Jacob, Université Paris-Saclay.

² Neuro-Bicêtre, Université Paris-Saclay, Inserm, CNRS, U1195-EMR2000.

³ MIRCen, CEA-Jacob, Université Paris-Saclay.

L'espérance de vie dans l'union européenne est d'environ 83 ans pour les femmes et 76 ans pour les hommes, et devrait continuer à augmenter. Cette tendance aura des répercussions économiques et sociales majeures, notamment en raison des maladies liées à l'âge. Pour étudier ces phénomènes il est essentiel de distinguer le vieillissement physiologique du vieillissement pathologique. Cette distinction peut contribuer à mieux définir des biomarqueurs caractéristiques de ces deux phénomènes et ainsi aider à identifier des cibles thérapeutiques pertinentes.

Les primates non-humains constituent un modèle intéressant pour le vieillissement à cause de leur longévité et de leur proximité avec les humains. Le microcèbe (*Microcebus murinus*) est un petit lémurien qui a une longévité qui peut atteindre 12 à 13 ans en captivité. Ce modèle animal a déjà été utilisé dans plusieurs études liées au vieillissement. Il a ainsi été montré qu'ils présentent une atrophie cérébrale liée à l'âge ainsi que des altérations cognitives mesurables, ou encore qu'une restriction sévère des calories ingérées augmentait la longévité de manière significative.

Nous avons analysé les effets du vieillissement sur le transcriptome du cortex frontal d'une cohorte de 7 microcèbes jeunes et âgés. Nous avons utilisé la technologie single-nucleus pour produire un dataset de près de 63000 noyaux de cellules après contrôle qualité. Après intégration des données et annotation, nous avons pu définir 8 grand types cellulaires (neurones glutamatergiques et GABAergiques, oligodendrocytes, astrocytes, microglie, OPC, cellules vasculaires et endothéliales). Les neurones représentent 80% des noyaux de cellules dans le dataset. Il y a des variations de proportions des types cellulaires entre microcèbes jeunes et âgés mais la différence n'est pas significative. Une analyse de l'expression des gènes révèle que près de 1800 gènes sont significativement différentiellement exprimés dans 5 types cellulaires, avec une proportion plus importantes dans les cellules gliales (oligodendrocytes, microglie et astrocytes). De la même manière, une analyse des voies de signalisation enrichies montre une proportion plus importantes de voies dans les cellules gliales. Enfin, nous avons réalisé une analyse des variations des communications entre les différents types cellulaires. Nous avons pu observer des changements augmentés et d'autres diminués avec l'âge. Par exemple il y a une augmentation des communications entre microglie et neurone glutamatergiques alors que les communications sont diminuées entre neurones GABAergiques et OPC.

Nos résultats apportent un premier éclairage systématique et global sur les variations transcriptomiques liées à l'âge dans les différents types cellulaires du cortex frontal chez le microcèbe.

Mots-clés (5) : aging, prefrontal cortex, microcebe, single-nucleus, glial cells

4-HLA-G en transplantation : d'un biomarqueur associé au non-rejet à l'ingénierie de greffons hypo-immunogéniques

J. BORDENAVE¹, N. MERLE¹, C. SCHENOWITZ¹, V. PEUX¹, O. BRUGIERE¹, G. LEMAITRE², N.O. FORTUNEL², J. LEMAULT¹ and N. ROUAS-FREISS¹

¹CEA-DRF, INSTITUT BIOLOGIE FRANCOIS JACOB, SRHI, Hôpital Saint-Louis

²CEA-DRF, INSTITUT BIOLOGIE FRANCOIS JACOB, DRCM, LR2C

La transplantation d'organes et de tissus reste limitée par les réponses immunitaires dirigées contre le greffon et la nécessité d'une immunosuppression prolongée. Notre équipe étudie depuis de nombreuses années la molécule HLA-G, un point de contrôle immunitaire physiologique doté de puissantes propriétés immunorégulatrices, avec l'objectif d'exploiter ses fonctions pour favoriser l'acceptation des greffons.

Nos travaux menés dans différents types de transplantation (cœur, rein, foie et poumon) ont montré que l'expression de HLA-G au sein des greffons est associée à une moindre incidence du rejet. Plus récemment, nous avons identifié des vésicules extracellulaires (EVs) portant HLA-G comme un biomarqueur circulant potentiel du devenir du greffon. Dans une cohorte prospective de 78 patients transplantés pulmonaires, des taux élevés d'EVs HLA-G+ à un an post-transplantation étaient associés à une diminution du risque de dysfonction chronique du greffon (CLAD) et à une meilleure survie à trois ans. À l'inverse, les concentrations plasmatiques de HLA-G totale (libre et associée aux EVs) n'étaient pas prédictives, soulignant l'intérêt de doser spécifiquement sa forme vésiculaire. Ces résultats ouvrent la voie au développement d'un biomarqueur non invasif permettant de mieux stratifier le risque individuel de rejet chronique.

Parallèlement, nous développons des stratégies d'ingénierie génétique visant à exploiter directement les propriétés immunorégulatrices de HLA-G pour améliorer l'acceptation de tissus allogéniques. Concernant la greffe de peau, dans le cadre d'un projet mené en collaboration avec l'équipe de Nicolas Fortunel (DRCM, LR2C), notre approche consiste à induire l'expression de HLA-G dans les kératinocytes et les fibroblastes, les deux principales populations cellulaires constituant les substituts cutanés. L'objectif est de renforcer leurs propriétés immunorégulatrices et de limiter leur reconnaissance et leur destruction par le système immunitaire du receveur, afin de développer des substituts cutanés allogéniques hypo-immunogéniques bénéficiant d'une meilleure acceptation après greffe.

Ces travaux positionnent ainsi HLA-G au cœur d'une approche translationnelle allant de l'identification de biomarqueurs pronostiques du devenir du greffon à l'ingénierie de cellules et tissus allogéniques à visée thérapeutique, avec pour objectif ultime d'améliorer l'acceptation des greffons tout en limitant le recours à l'immunosuppression systémique.

Mots-clés : Tolérance immunitaire, thérapie allogénique, biomarqueur, transplantation, médecine personnalisée

5-DNA polymerase theta (Polθ) shapes the immunogenic fate of mitochondrial DNA after irradiation

Alice Brégiroux^{1,2}, Marie Vandamme^{1,3}, Noëlle Wahl^{1,2}, Maëwenn Verbrugghe^{1,2}, Lamya Irbah^{1,4}, Nicolas Goudin⁵, Guillaume Pinna^{1,3}, Pascale Bertrand^{1,2}, Camille Gelot^{1,2}

¹ CEA-DRF-IBFJ-DRCM Université Paris Cité, Université Paris-Saclay, INSERM, Stabilité Génétique Cellules Souches et Radiations, UMRE008-U1274, Fontenay-aux-Roses, France ² LREV Laboratory Repair and Aging ³ PICCEL Imaging and Cell Screening Core Facility ⁴ MIP Photonic Microscopy Core Facility ⁵ Necker Bio-Image Analysis INSERM US24/CNRS UMS3633, Paris, France

L'ADN polymérase thêta (Polθ) contrôle le devenir immunogène de l'ADN mitochondrial après irradiation. La réponse immunitaire radio-induite (RIIR) contribue à l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie en favorisant l'activation de la voie interféron de type I (IFN pathway). L'ADN cytosolique endogène (cytoDNA) généré après irradiation et un inducteur majeur de cette voie, via sa détection par le système cGAS–STING. L'ADN mitochondrial (mtDNA) s'est révélé être une source importante d'ADN immunostimulant ces dernières années. Cependant, l'ADN mitochondrial endommagé peut également être dirigé vers sa dégradation par des voies d'autophagie, ce qui pourrait limiter l'activation des réponses inflammatoires. Les mécanismes qui déterminent le devenir immunogène de l'ADN mitochondrial après irradiation restent encore mal compris. Dans le cadre de nos travaux, nous avons identifié l'ADN polymérase thêta (Polθ), une enzyme de réparation de l'ADN fréquemment surexprimée dans les cancers, comme un modulateur important de l'activation des interférons induite par les rayonnements ionisants. Nos résultats révèlent une altération importante de la signalisation des interférons post-irradiation en cas de déplétion de Polθ, associée à des signes de stress mitochondrial et à une augmentation de l'activité autophagique. Ces observations soutiennent un modèle dans lequel Polθ jouerait un rôle important dans le maintien du caractère immunogène de l'ADN mitochondrial, nécessaire à l'activation efficace de la signalisation immuno-stimulatrice induite par les rayonnements.

Mots-clés : Radiothérapie, Réponse immunitaire radio-induite (RIIR), ADN mitochondrial (mtDNA), DNA Polymérase thêta (Polθ), cGAS–STING

6-Un programme régulateur conservé des macrophages CX3CR1⁺ dans l'ensemble du tractus intestinal est associé au contrôle post-traitement du VIH chez des macaques infectés par le SIV

H. Britel¹, S. Hua¹, K. Benmeziane¹, D. Desjardins¹, N. Dimant¹, F. Relouzat¹, V. Avettand-Fenoël^{2,3}, N. Dereuddre-Bosquet¹, A. SáezCirión⁴, R. Le Grand¹ and M. Cavarelli¹.

¹ Université Paris-Saclay, Inserm, CEA; Immune diseases, microbiology and innovative therapies (IDMIT/UMRS1184); Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France.

² Université Paris Cité; Inserm, U1016; CNRS, UMR8104; Paris, France

³ Université d'Orléans, CHU d'Orléans, LI2RSO; Orléans, France

⁴ Institut Pasteur, Université Paris Cité, Viral Reservoirs and Immune Control Unit; Paris, France

Contexte : L'identification des mécanismes immunitaires permettant de maintenir une rémission virale en l'absence de traitement antirétroviral (TAR) reste un défi majeur dans la recherche visant à guérir l'infection par le VIH. Nous avons récemment démontré, dans la cohorte de primates non humains pVISCOTI composée d'animaux traités par TAR puis soumis à une interruption analytique du traitement (ATI), que le maintien de l'homéostasie des macrophages CX3CR1⁺ dans le côlon sigmoïde caractérise les contrôleurs post-traitement (PTCs) après l'interruption du TAR (Hua et al., *Nature Communications*, 2026). Il reste toutefois à déterminer si cette signature régulatrice constitue un phénomène localisé ou si elle reflète un programme muqueux global.

Méthodes : Des macaques cynomolgus infectés par le SIVmac251, traités par TAR pendant environ deux ans et maintenus sans TAR pendant ≥ six mois au cours de l'ATI, ont été analysés lors de la nécropsie. Les animaux ont été classés en deux groupes : les PTC (n=10) et les progresseurs (animaux chroniquement infectés par le SIV [n=12] et non-contrôleurs après ATI [n=3], présentant des phénotypes inflammatoires similaires). La cytométrie en flux multiparamétrique a été utilisée pour quantifier les sous-populations de macrophages définies par l'expression de CX3CR1 ainsi que les sous-populations de lymphocytes T dans plusieurs segments intestinaux, notamment le côlon sigmoïde et descendant, le jéjunum et l'iléon.

Résultats : Les progresseurs présentaient une perte généralisée, dans l'ensemble de l'intestin, des macrophages régulateurs CX3CR1^{high}, remplacés par un phénotype pro-inflammatoire CX3CR1^{low} dans tous les tissus analysés. À l'inverse, les PTC maintenaient un programme macrophagique CX3CR1^{high} robuste et cohérent dans chaque segment du tractus intestinal, s'étendant bien au-delà du côlon sigmoïde. Malgré les différences d'amplitude selon les sites anatomiques, l'orientation et l'intégrité de la signature régulatrice étaient entièrement conservées.

L'abondance des macrophages CX3CR1^{high} à l'échelle des différents segments intestinaux était fortement associée à une réduction de l'activation des lymphocytes T au niveau muqueux et à un rebond viral retardé, suggérant une pertinence fonctionnelle dans différents compartiments immunitaires.

Conclusion : Les PTC présentent un programme immunitaire muqueux coordonné, caractérisé par la préservation constante des macrophages CX3CR1⁺ dans les différents sites intestinaux. Ce profil régulateur étendu à l'ensemble des segments intestinaux met en évidence la manière dont l'immunité innée muqueuse pourrait contribuer au maintien d'une rémission virale sans TAR et souligne le potentiel des macrophages intestinaux comme cible des stratégies thérapeutiques visant la guérison du VIH.

Mots-clés (5) : VIH-1, Muqueuse intestinale, PNH, PTCs, Macrophages

7-Evaluation transcriptomique de la maturation des organoïdes pour le développement d'une approche de contrôle qualité

S. Brohard¹, J-F. Deleuze¹ and E. Bonnet¹

¹ Laboratoire de Bioanalyse, CNRGH, CEA-Jacob

Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles complexes, cultivés in vitro à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC). Leur organisation tend à reproduire l'architecture tissulaire ainsi qu'un répertoire cellulaire caractéristiques de l'organe ciblé in vivo. Cependant, un organoïde mature ne peut pas atteindre la maturité d'un organe adulte mais il présente plutôt les caractéristiques d'un organe au stade fœtal, notamment en raison de l'absence de facteurs nécessaires à leur développement dans l'environnement in vitro. La caractérisation de la maturité des organoïdes est donc essentielle pour évaluer leur reproductibilité dans la perspective de constitution de biobanques d'organoïdes. Cette caractérisation repose, dans un premier temps, sur des approches d'imagerie en laboratoire pour observer leur architecture. Elle consiste ensuite à comparer leur composition cellulaire et l'état de différenciation des cellules qui les composent à ceux de l'organe cible. Le séquençage ARN à l'échelle de la cellule (scRNA-seq) est largement utilisé pour caractériser la composition cellulaire des organoïdes. L'analyse de leur profil transcriptomique permet de regrouper les cellules par population, de les identifier et d'évaluer leur stade de différenciation. L'exploitation de données scRNA-seq d'organoïdes issues de bases de données et d'études précédemment publiées permet d'élargir cette caractérisation à différents types d'organoïdes et de les comparer à des tissus issus d'organes au stade fœtal et adulte. De plus, l'analyse de données scRNA-seq obtenues à différents stades de maturation permet d'étudier les trajectoires de différenciation cellulaire au cours du temps et d'identifier les étapes de maturation des organoïdes. Nous avons ainsi choisi d'étudier la maturation d'organoïdes issus de différents organes cibles afin de développer une approche de contrôle qualité fondée exclusivement sur leurs profils transcriptomiques. L'objectif est d'identifier des métriques permettant de caractériser leur composition cellulaire, leur niveau de maturation et leur reproductibilité à partir de données scRNA-seq. Dans un premier temps, nous avons évalué le degré d'intégration des données scRNA-seq issues d'organoïdes et de l'organe cible, afin de pouvoir comparer leurs compositions cellulaires. Nous avons identifié plusieurs métriques permettant d'évaluer la présence et la proportion des différents types cellulaires au sein des organoïdes. Nous avons également étudié leur maturation au cours du temps en combinant ces métriques de qualité avec des analyses de trajectoires cellulaires afin de caractériser la dynamique de différenciation et d'évaluer la reproductibilité des processus de maturation.

Mots-clés (5) : Organoïdes, scRNA-seq, métriques de qualité, maturation, profil transcriptomique

8-La Cellule de Soutien du Site d'Évry dans les coulisses de la science

S. CABESSUT,¹

¹ CSSE, DRF, CEA-Jacob

La recherche scientifique repose aussi sur un environnement de travail sûr, conforme et fonctionnel. Au sein de l'installation 524 du CEA d'Évry, la Cellule de soutien du site d'Évry (CSSE) accompagne les équipes des laboratoires, les occupants des bâtiments et les salariés dans leurs activités quotidiennes. Ce poster propose une représentation globale de ses missions et de leurs interactions, sans chercher à décrire exhaustivement chaque action.

La CSSE intervient notamment dans la prévention des risques, l'accueil et la sensibilisation des personnels, la sûreté du site et la préparation aux situations d'urgence. Elle pilote également la maintenance, les aménagements et les contrôles réglementaires des installations afin de maintenir des locaux et des équipements adaptés aux besoins de la recherche. Elle appuie les équipes scientifiques dans leurs démarches réglementaires et leur suivi administratif. La coordination des prestataires et des entreprises extérieures, ainsi que le soutien logistique, l'accueil et la sécurisation des événements scientifiques, complètent ce champ d'intervention.

À travers ces exemples, le poster met en évidence le rôle transversal de la CSSE : apporter un soutien technique, réglementaire, organisationnel et humain aux laboratoires, aux bâtiments et aux salariés. Cette contribution quotidienne participe à la continuité des activités scientifiques et à la qualité de l'environnement dans lequel elles se déroulent.

Mots-clés (5) : soutien à la recherche ; prévention ; installations ; réglementation coordination

9-RÉPARATION DES DOMMAGES OXYDATIFS DE L'ADN DANS LE GÉNOME MITOCHONDRIAL

Sabine Tricot¹, Matheus Oliveira De Sena¹, Julliane Araujo De Melo Campos¹, Jérôme Lebeau¹, Xavier Renaudin, Anna Campalans¹

¹ LOX3D, DRCM, CEA-Jacob

Le stress oxydant induit de nombreuses lésions de l'ADN, parmi lesquelles la **8-oxoguanine (8-oxoG)** est l'une des plus fréquentes et mutagènes. Cette lésion est réparée par la voie de réparation par excision de base (**BER**), initiée par la glycosylase OGG1, qui reconnaît et excise les bases oxydées. Bien que les enzymes de la BER soient codées par le génome nucléaire, certaines sont également importées dans les mitochondries, où elles contribuent au maintien de l'intégrité du génome mitochondrial.

La réparation de l'ADN mitochondrial reste cependant moins bien caractérisée que celle de l'ADN nucléaire. Nos travaux antérieurs ont montré que la présence d'une forme mitochondriale active d'OGG1 est nécessaire au maintien de l'activité et de l'intégrité du réseau mitochondrial en réponse au stress oxydant. Compte tenu de l'interdépendance fonctionnelle entre les génomes nucléaire et mitochondrial, via des mécanismes de signalisation rétrograde et antérograde, les conséquences de la déficience en OGG1 résultent probablement d'une réponse intégrée impliquant ces deux compartiments, dont les contributions respectives restent à déterminer.

À l'aide d'outils chimio-optogénétiques et de biosenseurs génétiquement encodés, nous étudions l'impact des dommages oxydatifs non réparés sur la compaction, le maintien et l'activité de l'ADN mitochondrial. Nous cherchons également à caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires qui contribuent au maintien de la stabilité du génome mitochondrial en conditions de stress oxydant.

Mots-clés (5) : Mitochondrie, Réparation de l'ADN, stress oxydant, OGG1, BER

10-Roles of the human IgH locus 3' Super enhancers in BCR expression and Class Switch Recombination

Delfina Ordanoska^{*1}, Ewen Catier^{*1,2}, Laurent Deleurme¹, Baptiste Lottin¹, Karine Sii Felice², Michel Cogné¹

¹ BIGRES, MOBIDIC, INSERM, ² LIT, IDMIT, CEA-Jacob,

La commutation de classe isotypique (CSR) permet aux lymphocytes B de diversifier les fonctions effectrices des anticorps tout en préservant leur spécificité antigénique, afin d'adapter la réponse immunitaire aux tissus, aux antigènes et à l'environnement cytokinique, notamment sous l'influence de l'aide des lymphocytes T. Chez les rongeurs, le super-enhancer 3'RR du locus IgH contrôle la CSR. Chez l'Homme, une duplication a donné naissance à deux super-enhancers, 3'RR1 et 3'RR2, dont les fonctions respectives restent à définir. D'après l'organisation génomique des gènes des sous-classes d'IgG par rapport à ces éléments, nous avons émis l'hypothèse que 3'RR1 régule la CSR vers les IgG3 et IgG1, et 3'RR2 vers les IgG2 et IgG4.

Nous avons identifié une lignée de lymphocytes B capable de CSR vers les IgG et généré, par CRISPR-Cas9, des knock-outs (KO) ciblés de 3'RR1 et 3'RR2. Pour faciliter le tri cellulaire, un gène rapporteur Venus a été inséré par CRISPR-Cas9 en aval de 3'RR1. Les clones 3'RR2-KO conservent le marquage Venus, tandis que les clones 3'RR1-KO et les doubles KO en sont dépourvus. Des clones homogènes ont été isolés, amplifiés, puis stimulés pour induire la CSR. L'expression du BCR (densité des BCR de type IgM ou IgG à la surface) et la CSR vers les IgG ont été mesurées par cytométrie en flux. Une analyse transcriptomique du répertoire des BCR de chaque clone stimulé, réalisée par des outils bioinformatiques, a complété l'étude afin de caractériser les mécanismes moléculaires sous-jacents.

L'expression du BCR était diminuée dans les clones 3'RR1-KO et 3'RR2-KO, avec une réduction plus marquée dans les doubles KO. La délétion de 3'RR1 altérait la CSR, avec une baisse de la proportion de cellules IgG⁺, alors que celle de 3'RR2 n'entraînait qu'une faible diminution de la CSR et des niveaux d'IgG. Les clones contrôles Venus présentaient un phénotype comparable à celui des 3'RR2-KO, suggérant que cette légère baisse pourrait être liée à la présence du gène rapporteur plutôt qu'à la perte de 3'RR2. La double délétion abolissait complètement la CSR.

Ainsi, la perte de 3'RR2 n'entraîne qu'une diminution modérée de la CSR, tandis que la délétion de 3'RR1 la réduit significativement, confirmant, en accord avec les données chez les rongeurs, que les super-enhancers 3'RR humains sont des acteurs majeurs de la CSR. Leur délétion combinée supprime la CSR et diminue fortement la densité du BCR, ce qui suggère que 3'RR2 pourrait partiellement compenser l'absence de 3'RR1. Des expériences complémentaires permettront d'évaluer le degré de redondance fonctionnelle entre ces deux éléments régulateurs du locus IgH.

Mots-clés (5) : Immunologie, Génétique, Lymphocytes B, Commutation de classe, IgH

11-Second development SGA action for Medical Counter Measures against CBRN threats performed in the frame of the RESILIENCE FPA consortium.

L. Chibko¹ , Y. Saintigny¹

¹ DELTA, Institut de Biologie François Jacob, CEA Paris-Saclay, 92265 Fontenay aux Roses, France

This poster introduces the Resilience D 25 project and its SP STEMIRR: Therapy using induced pluripotent stem cells (iPSCs) to repair tissues or components of the bone marrow and scaling it up in a bioreactor format. The project develops two disruptive Advanced Therapy Medicinal Products: SHIELD-EV, to modulate inflammation and prevent Multi-Organ Failure (deployable in Role ½ on the battlefield), and RAD-STEM designed to restore blood cell production (intended for Role 4 military hospitals).

Mots-clés (5) : Stem cells, MCM

12-Resolving Growth-Production Conflicts via Proteome Allocation engineering

A. Choudhury, C. Sube, L. Callanquin, J. LeBoulch, M. Cadillon, V. Doring, M. Bouzon.
1 L2BMS, Genoscope, CEA-Jacob

La bioproduction utilisant des micro-organismes offre des perspectives exceptionnelles pour instaurer une économie circulaire du carbone et durable. Les recherches actuelles démontrent une plasticité remarquable dans la modification du métabolisme bactérien afin de produire une grande variété de petites molécules ainsi que de macromolécules. Lors de la bioproduction, la bactérie doit partager ses ressources (précurseurs métaboliques et machinerie macromoléculaire) avec les voies de production, ce qui crée souvent un conflit induisant des coûts de viabilité et compromettant le rendement. Ce conflit croissance-production, lié aux contraintes de ressources, constitue un défi majeur pour le changement d'échelle de la bioproduction. Notre Approche : Nous nous concentrons sur le développement d'approches rationnelles et à haut débit pour l'ingénierie des souches. L'un de ces projets, que je coordonne, est le projet COPE (Chassis Optimization by Proteome-allocation Engineering), soutenu par le PEPR BBEST (France 2030). Le projet COPE établit un cadre standardisé visant à optimiser l'allocation du protéome bactérien pour améliorer la bioproduction industrielle. Une bioproduction efficace nécessitant un équilibre entre l'expression de gènes hétérologues et le flux métabolique, COPE repose sur l'hypothèse centrale selon laquelle chaque combinaison substrat-produit possède un optimum d'allocation du protéome spécifique. La régulation naturelle s'appuie sur des régulateurs centraux clés : ppGpp/DksA, qui équilibre les ribosomes et les enzymes métaboliques, et cAMP/CRP, qui gère les flux anaboliques par rapport aux flux cataboliques. Cependant, les stratégies d'optimisation traditionnelles sont limitées soit par le coût élevé et la complexité des circuits génétiques d'ingénierie, soit par la nature lente et biaisée de l'évolution en laboratoire. Pour surmonter ces obstacles, COPE associe le balayage mutationnel profond (Deep Mutational Scanning - DMS) via une plateforme d'édition CRISPR/Cas9 à haut débit (CREPE) à l'intelligence artificielle (IA). Nous utilisons des circuits génétiques et la plateforme de culture continue GM3 pour cartographier les relations entre les concentrations intracellulaires de ppGpp/cAMP, l'allocation du protéome, le taux de croissance, les rendements en biomasse et les titres de produits sur divers substrats glucidiques. En parallèle, nous appliquons CREPE pour générer des banques de mutations ciblées de protéines régulatrices clés, en quantifiant la valeur sélective (fitness) de milliers de variants afin d'établir des cartes genotype-phénotype complètes. Enfin, nous collaborons avec le Dr Philippe Nghe à l'Institut Polytechnique de Paris pour développer un modèle d'IA capable de prédire les mutations améliorant l'allocation. Enfin, nous travaillons avec le Dr Jean-Marie François au Toulouse Biotechnology Institute pour appliquer notre cadre de travail et améliorer la production de produits chimiques à valeur ajoutée.

Mots-clés (5) : Bioproduction, Circular carbon economy, Proteome allocation, Synthetic Biology, Genome Engineering

13-Caractérisation du rôle d'EPHB4 dans le développement des cellules germinales primordiales humaines

Anna Cloarec^{1,2}, Delphine Moison^{1,2}, Stéphanie Pozzi-Gaudin³, Laura Bellutti^{1,2}, Gabriel Livera^{1,2}

¹Université Paris Cité, Inserm, CEA, Genetic Stability Stem Cells and Radiation, Laboratory of Development of the Gonads, Fontenay-aux-Roses, France ²Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Genetic Stability Stem Cells and Radiation, Laboratory of Development of the Gonads/Department of Cellular and Molecular Radiobiology/François Jacob Institute of Biology, Fontenay-aux-Roses, France ³Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital A. Bécclère AP-HP, Clamart, France

En 2023 l'Organisation Mondiale de la Santé estimait à une personne sur six faisant face à l'infertilité dans le monde. Certains cas peuvent être expliqués par des insuffisances ovariennes ou testiculaires et sont donc reliés à la production de gamètes (Bry-Gauillard & Pasquier, 2023). Les gamètes sont issus des cellules germinales primordiales (CGP) qui se forment très tôt au cours du développement embryonnaire. Ces CGP se multiplient par mitose et migrent vers les crêtes génitales où elles se différencieront éventuellement en CGP compétentes pour la gamétogenèse (Yu et al, 2025). Cependant les acteurs responsables de l'acquisition de la compétence méiotique des CPG sont toujours inconnus. Des analyses d'expression génique dans les ovaires fœtaux humain, réalisées par single cell RNA-seq (Garcia-Alonso et al, 2022), ont permis de mettre en évidence l'expression du récepteur 4 de l'éphrine de type B (EPHB4) dans les CGP ainsi que celle de son ligand, l'éphrine B2 (EFNB2), dans l'épithélium cœlomique faisant parti l'environnement des CGP. Ces protéines transmembranaires sont connues pour moduler la dynamique des cellules pluripotentes notamment dans le développement de tissus vasculaires chez la souris (Dorsey et al, 2018). Cependant leur rôle est totalement inconnu dans la lignée germinale. Afin d'identifier le rôle d'EPHB4 dans la différenciation des CPG, nous avons fait des analyses RT-qPCR dans les ovaires fœtaux humains montrant une chute d'expression d'EPHB4 suivant celle de POU5F1 (gène codant la protéine OCT4) et ce avant l'expression de marqueurs de CPG plus tardifs tel que DDX4, qui marque l'acquisition de la compétence des CPG pour la transition mitose-méiose. Nos expériences d'inhibition en culture d'ovaires fœtaux humains indiquent une perte de la population de cellules OCT4+ comprenant les cellules pluripotentes de la gonade et les CGP non compétentes pour initier la méiose. L'accès au matériel fœtal humain étant limité, l'utilisation d'un modèle de différenciation de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) in vitro permettra de mieux caractériser le rôle d'EPHB4 dans le développement des CPG. Chez l'Homme, le traitement de cellules iPS permet d'induire la formation de PGC like cells exprimant les marqueurs de CPG incompétentes pour la méiose (Overeem et al, 2023). Nos données préliminaires indiquent la présence d'EPHB4 dans ces cellules. Nous utilisons actuellement ce modèle pour déterminer le mécanisme d'action d'EPHB4 dans le développement des CPG.

Mots-clés (5) : Méiose, Cellules germinales primordiales, iPS, Ovaire, Ephrines

14-Traitement chélatant oral au LiHOPO : quels effets après une contamination pulmonaire au plutonium ?

L. De Castro 1, K. Devilliers¹, M. Defrance¹, AS. Chaplault¹, A. Moureau¹, O. Grémy¹.
1 Laboratoire de Radiotoxicologie, Département de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, CEA-Jacob

Au cours des étapes du cycle aval du combustible nucléaire, les travailleurs peuvent accidentellement inhaler du plutonium (Pu), entraînant leur contamination radiologique interne. La longue période effective du Pu pourrait conduire à des effets néfastes sur la santé. Afin de limiter les dépôts de Pu dans les tissus et favoriser son élimination par les voies naturelles (=décorporation), le chélateur DTPA (DiéthylèneTriaminePentaAcétate) est majoritairement administré par voie intraveineuse (IV). Cependant, l'efficacité du DTPA reste limitée et son mode d'administration est peu compatible avec des traitements répétés. Le chélateur 3,4,3-Li(1,2-HOPO), ou LiHOPO, a été démontré plus efficace que le DTPA en traitement précoce, par voie parentérale ou orale, chez le rongeur contaminé au Pu par voie systémique. Aucune étude préclinique n'a testé l'efficacité orale du LiHOPO en cas d'exposition pulmonaire au Pu. L'objectif de notre projet est d'évaluer l'intérêt thérapeutique de la prise en charge d'une exposition pulmonaire au Pu par une prise orale de LiHOPO, en comparaison avec une IV ou une prise orale de DTPA. Pour cela, des rats sont exposés au Pu par instillation intratrachéale, puis traités à différents temps par IV au DTPA (30 $\mu\text{mol/kg}$ traitement de référence), ou par voie orale au DTPA (450 $\mu\text{mol/kg}$) ou au LiHOPO (150 $\mu\text{mol/kg}$). La radioactivité alpha du Pu est ensuite mesurée dans les différents organes cibles de rétention (poumon, foie, squelette) et les excréta. Nos premiers résultats montrent que lorsqu'il est administré par gavage gastrique juste avant la contamination au Pu, le LiHOPO permet de décorporer la quasi-totalité du Pu, au niveau des poumons, du foie et du squelette, démontrant sa capacité à traverser les barrières intestinale et alvéolo-capillaire. Si les rats sont traités 1h après la contamination au Pu, le LiHOPO oral apparaît être au moins aussi efficace que l'IV de DTPA à limiter la rétention du Pu dans les organes de rétention secondaire (foie et os), mais ne semble pas agir au niveau pulmonaire. Enfin, en cas de traitement tardif à 7 jours, aucune décorporation du Pu n'est observée après administration orale de LiHOPO alors que l'IV de DTPA reste efficace sur les Pu pulmonaire et extrapulmonaire. Les futures expérimentations ont pour objectifs de comprendre les limites du LiHOPO oral par rapport au DTPA en (i) estimant sa biodisponibilité orale ; (ii) vérifiant son habileté à passer la barrière capillaro-alvéolaire ; (iii) étudiant sa capacité à pénétrer les macrophages pulmonaires dans lesquels se retrouvent le Pu aux temps tardifs.

Mots-clés (5) : Plutonium, LiHOPO, traitement oral, contamination interne, inhalation.

15-Visualisation par imagerie TEP-TDM du dépôt de particules infectieuses inhalées chez le macaque exposé au virus de la grippe H1N1

B. Delache¹, M. Galhaut¹, A.R. Garnier¹, C. Herate¹, J. Lemaitre¹, O. Dissake Attiapo¹, N. Deurreudre-Bosquet¹, T. Naninck¹, J.N. Tournier¹, F. Relouzat¹ & R. Le Grand¹

¹, IDMIT, CEA-Jacob,

La transmission aérienne des infections respiratoires se fait par contact étroit via des gouttelettes ou après l'inhalation de particules infectieuses accumulées dans une pièce mal ventilée. Par ailleurs, les virus et les bactéries peuvent rester pathogènes dans l'air pendant plusieurs heures en fonction de paramètres environnementaux tels que la température ou l'humidité relative. Aussi, la concentration en particules transportant les agents pathogènes ainsi que leurs tailles influenceront la dose infectieuse inhalée mais surtout sa répartition dans les compartiments anatomiques du tractus respiratoire (TR). Enfin, la cible anatomique du dépôt peut avoir, dans un second temps, un impact sur la symptomatologie, la durée et la gravité de la maladie.

Par conséquent, afin de reproduire divers scénarii d'exposition du TR à des agents pathogènes, plusieurs méthodes d'exposition ont été développées et comparées chez le macaque à l'aide de l'imagerie TEP-TDM à IDMIT [1]. Afin d'illustrer nos travaux, un marquage radioactif au [¹⁸F]-FDG de particules infectieuses contenant le virus de la grippe saisonnière H1N1 a été réalisé. L'inoculum a été nébulisé et asséché en vol dans une chambre d'inhalation dédiée à l'exposition des animaux. Cette méthode innovante a permis de visualiser les dépôts du virus dans le TR de macaques ayant inhalé deux doses différentes de virus H1N1. Nous avons mis en évidence un effet de la dose sur les paramètres du suivi clinique des animaux, leurs charges virales dans les différents compartiments du RT mais aussi sur l'intensité des lésions pulmonaires quantifiée par tomodensitométrie.

Ces travaux confirment qu'il est possible de reproduire des situations d'exposition à des aérosols pathogènes en utilisant l'imagerie TEP-TDM comme outil puissant pour analyser leur distribution anatomique. Les maladies respiratoires induites par inhalation chez le macaque nous permettent ainsi de décrire la physiopathologie d'une exposition « naturelle » en amont de la réalisation d'essais d'efficacité vaccinale ou thérapeutique.

[1] B.Delache & al., Journal of Aerosol Science, 189 (2025) 106646

Mots-clés (5) : Aérobiologie, préclinique, maladies infectieuses, primates non-humains.

16-Benchmarking des technologies de séquençage du génome humain et les applications des long-reads

M. Delepine¹, A. Leduc², F. Sandron², D. Delafoy², A. Bachr², M. Letexier³, C. Fund¹, C. Derbois¹, V. La Villa¹, V. Turon³, J.-F. Deleuze^{1, 2, 3}, V. Meyer², Z. Gerber¹

¹ Laboratoire de Développement, CNRGH, IBFJ, CEA

² Laboratoire de Bioinformatique, CNRGH, IBFJ, CEA

³ Centre de Référence d'Innovation et d'Expertise (CReflX), PFMG2025

Le séquençage du génome humain entier (WGS) a longtemps été dominé par les technologies short-read (Illumina) du fait de leur coût et leur précision. Toutefois, les innovations technologiques récentes rendent désormais l'approche long-read compétitive.

En utilisant l'ADN standard humain HG002, nous avons comparé les WGS short-reads (Illumina) aux approches long-read de Pacific Biosciences (PacBio), Oxford Nanopore Technologies (ONT) et Illumina Complete Long Reads (Illumina). Toutes les plateformes sont équivalentes pour caractériser les single-nucléotide variants (SNV). En revanche, les long-reads surpassent les short-reads pour la détection des variants structuraux (SV) et le phasing d'haplotypes. Pour les petites insertions-délétions (indel), la performance d'ONT est inférieure aux autres plateformes, malgré les améliorations de sa dernière chimie.

Dans le génome humain, il existe des régions génomiques complexes, difficilement accessibles en short-reads, dites « Dark Genes ». Les technologies PacBio et ONT se révèlent plus performantes qu'Illumina pour le variant-calling dans les « Dark Genes », à la fois en WGS et en enrichissement ciblé. Pour ce dernier il s'agit d'une alternative plus économique pour laquelle nous avons testé la capture (PacBio) et l'adaptive sampling (ONT).

De plus, l'approche « ultra-long » d'ONT, capable de générer des lectures de longueur atteignant une mégabase, a permis d'obtenir un assemblage télomère-à-télomère (T2T) pour 26 sur 46 chromosomes, alors que l'approche standard d'ONT a échoué dans l'assemblage T2T. L'avantage de longueur améliore également la caractérisation des SVs de grande taille ($\geq 10\text{kb}$), particulièrement les insertions.

Enfin, pour anticiper la transition des études à grand échelle vers le long-read, nous avons comparé des échantillons sanguins et salivaires, ces derniers étant fréquents en génomique des populations. Malgré la qualité typiquement inférieure de l'ADN salivaire, la couverture du génome reste bonne et le variant-calling s'avère concordant pour les SNVs, indels, et SVs entre sang et salive. Seuls les copy-number variants (CNVs) montrent une différence.

Bien que le short-read demeure la technologie la moins chère aujourd'hui, l'approche long-read offre une vision plus globale du génome humain, justifiant son intégration dans la clinique et recherche de demain.

Mots-clés (5) : Whole genome sequencing, Variant calling, Haplotype phasing, Long reads, T2T assembly

17-Un modèle ex vivo de tissu intestinal pour étudier les mécanismes de transmission sexuelle du virus de la variole du singe

P. Kargal Gopalakrishna¹, S. Luccantoni¹, Q. Pascal¹, A. Ferrier², C. Herate¹, F. Relouzat¹, J. Tournier¹, R. Le Grand¹, M. Cavarelli¹.

¹ Université Paris-Saclay, Inserm, CEA; Immune diseases, microbiology and innovative therapies (IDMIT/UMRS1184); Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France.

² Microbiology and infectious diseases department, Institut de recherche biomédicale des Armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge Cédex, France.

Contexte:

La récente épidémie de mpox a mis en évidence l'importance de la transmission sexuelle dans la propagation du virus de la variole du singe (MPXV), notamment lors d'une exposition anorectale. Malgré de solides données épidémiologiques, les événements précoces au niveau des muqueuses qui régissent l'entrée du virus, sa réplication locale et les premières hôte-pathogène restent encore mal compris. L'étude de ces mécanismes nécessite des systèmes expérimentaux capable de préserver l'architecture tissulaire et la complexité immunitaire au niveau des sites d'exposition

Méthodes:

Nous avons mis au point un modèle d'infection ex vivo à partir de tissus de primates non humains (PNH) afin d'étudier la réplication du virus MPXV et son tropisme cellulaire le long du tractus intestinal. Des explants frais d'anus, de rectum, de côlon sigmoïde et de jéjunum ont été exposés au MPXV de clade IIb dans des conditions contrôlées, à l'aide d'un système de culture à interface air-liquide (ALI), la peau étant utilisé comme tissu de référence. Cette approche permet de préserver l'architecture tissulaire ainsi que les populations immunitaires résidentes, et ainsi d'analyser la dynamique virale dans un microenvironnement physiologiquement pertinent.

Résultats:

La réplication virale a été quantifiée par titrage infectieux, et la sensibilité des tissus a été évaluée par RNAScope combinée à l'immunohistochimie afin de localiser l'ARN viral au sein de compartiments cellulaires définis. Une infection productive a été détectée dans les tissus muqueux, et les analyses spatiales ont révélé une association entre les cellules positives au MPXV et les macrophages et cellules dendritiques tissulaires. Ces observations suggèrent un rôle potentiel des populations myéloïdes résidentes dans l'amplification virale précoce et/ou la persistance locale, qui devra être exploré par des études mécanistiques complémentaires.

Conclusion:

Ce modèle ex vivo chez le PNH constitue un outil translationnel pertinent pour



décrypter les événements précoces impliqué dans la transmission sexuelle du MPXV et fourni une base pour identifier les déterminants cellulaires de l'infection muqueuse ainsi que des cibles potentielles pour les interventions préventives.

Mots-clés (5) : Mpox, Transmission sexuelle, Pathogenèse muqueuse, Modèle d'infection ex vivo, Primates non humains (PNH)

18-Modéliser le dialogue métabolique et immunitaire du tissu adipeux dans une co-culture 3D

O. Goupille¹, C. Bourgeois¹, N. Nunez², R. Le Grand^{1,3}, G. Pourcher⁴, O. Lambotte^{1,5}, E. Payen⁶

¹ Université Paris-Saclay, INSERM, CEA, IDMIT (Immunological Diseases, Microbiology, and Innovative Therapy) UMRS1184, Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France

² Life and Soft, a SeqOne Company, Montpellier, France.

³ Direction de la Recherche Fondamentale, Institut JACOB, Fontenay-aux-Roses, France

⁴ Centre de l'Obésité, Département de Chirurgie Digestive, Oncologique et Métabolique, Institut Mutualiste Montsouris, 75014, Paris, France.

⁵ Centre Hospitalier de l'Université Paris-Saclay, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de médecine interne et d'Immunologie Clinique, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, France.

⁶ Université Paris-Cité, CNRS, INSERM, Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé (UTCBS), Paris, France

Le tissu adipeux (TA) est un organe immunométabolique régulant l'homéostasie énergétique et la fonction endocrine. L'interaction adipocytes-cellules immunitaires contribue à sa plasticité, illustrée par les macrophages pro-inflammatoires et les lymphocytes T (LyTs) CD8 dans l'obésité. Les cultures 3D préservent mieux le microenvironnement et les interactions au sein du TA que les cultures 2D. Pour étudier ces mécanismes en modèle humain contrôlé, nous avons développé des adiposphères multicellulaires 3D et analysé l'impact de l'environnement métabolique sur leur communication paracrine avec les LyTs.

Méthodes : Générées à partir de la fraction stromale vasculaire de TA sous-cutané humain, les adiposphères développent des structures vasculaires CD31+ lors de leur maturation en conditions normogènes ou obésogènes. Leur morphologie, différenciation et fonction métabolique ont été caractérisées (absorption des lipides/glucose, sécrétion d'adipokines, phosphorylation d'AKT stimulée par l'insuline, lipolyse). La communication bidirectionnelle avec des LyTs humains, purifiés du sang et activés, a été étudiée par co-culture paracrine en Transwell, couplée à un profilage des cytokines, un phénotypage des LyTs et une analyse transcriptomique.

Résultats : Les adiposphères matures conservent des phénotypes métaboliques marqués dépendants du donneur. Les conditions obésogènes induisent un remodelage des vésicules lipidiques et altèrent l'absorption des nutriments insulino-régulée, tandis que la signalisation de l'insuline et la lipolyse varient de façon interindividuelle. La coculture modifie réciproquement les réponses des deux types cellulaires : elle altère les réponses inflammatoires et métaboliques des adiposphères, tandis que les conditions obésogènes réduisent l'activation et la production de

cytokines des LyTs, tout en augmentant l'expression de PD-1 sur les LyTs CD4+. L'analyse transcriptomique confirme un remodelage coordonné des voies inflammatoires, métaboliques et de l'interféron associées à l'obésité et à la résistance à l'insuline.

Conclusion : Ce modèle 3D démontre que l'état métabolique du TA façonne sa communication bidirectionnelle avec les LyTs, tout en préservant la variabilité interindividuelle. En tant que plateforme modulaire, ce système s'intègre pleinement dans le développement des nouvelles méthodologies d'approche (NAMS). Son architecture permet l'intégration d'autres populations cellulaires dérivées de tissus sains ou cancéreux de patients, ainsi que l'implémentation de systèmes fluidiques mimant la circulation interstitielle pour étudier la communication inter-organes ou le microenvironnement tumoral. Enfin, l'adaptation de cette technologie à des cellules humaines ou de primates non humains offre un outil translationnel et préclinique puissant pour la modélisation pathologique et l'évaluation thérapeutique, en parfaite adéquation avec les principes des 3R.

Mots-clés (5) : Tissu adipeux ; Adiposphères 3D, Lymphocytes T ; co-culture ; immuno-métabolisme

19-MicroScope, an Integrated Platform for the Annotation and Exploration of Microbial Gene Functions through Genomic, Pangenomic and Metabolic Comparative Analysis

Noelle Haddad¹, Alexandra Calteau¹, Aurélie Lajus¹, Jean Mainguy¹, David Roche¹, Zoé Rouy¹, David Vallenet¹

1 LABGeM, Génomique Métabolique, Genoscope, Institut François Jacob, CEA, CNRS, Université Évry, Université Paris-Saclay

Large-scale genome sequencing and high-throughput approaches generate vast data, revolutionizing our understanding of thousands of microbial species. Yet, fully interpreting these genomes remains a challenging task for microbiologists. To address this challenge, we develop MicroScope, an integrated Web platform for management, annotation, comparative analysis and visualization of microbial genomes (<https://mage.genoscope.cns.fr/microscope>) [1]. The platform enables collaborative work in a rich comparative genomic context and improves community-based curation efforts.

Launched in 2005, MicroScope provides analyses for complete and ongoing genome projects together with metabolic network reconstruction and transcriptomic experiments allowing users to improve the understanding of gene functions. Besides automatic functional annotations, we integrated several tools to analyze a wide range of biological systems (antibiotic resistance, secondary metabolites, defense systems,...). Particularly, tools from the PPanGGOLiN software suite allows users to analyze pangenomes from several hundreds of genomes of the same species and to explore their content in regions of genomic plasticity [2,3]. The platform also has extensive functionality to explore and compare metabolic pathways.

MicroScope is widely used by microbiologists from academia and industry all around the world for collaborative studies and expert annotation. To date, MicroScope contains data for ~25,000 microbial genomes, part of which are manually curated and maintained by microbiologists (>7,500 user accounts in March 2026 among which only 35% are from France). We offer professional training, but the platform is also a useful resource for academic training.

References

- [1] Vallenet D., Calteau A., et al. MicroScope: an integrated platform for the annotation and exploration of microbial gene functions through genomic, pangenomic and metabolic comparative analysis. *Nucleic Acids Research*, Jan 8;48(D1):D579-D589, 2020.
- [2] Gautreau G. et al. PPanGGOLiN: Depicting microbial diversity via a partitioned pangenome graph. *PLoS Computational Biology*, Mar19;16(3):e1007732, 2020.
- [3] Bazin A. et al. panRGP: a pangenome-based method to predict genomic islands and explore their diversity. *Bioinformatics*, Dec 30;36(Suppl_2):i651-i658, 2020.



Mots-clés (5) : Microbial genomics, functional annotation, comparative analyses, metabolism, pangenomics

20-Efficacité du vaccin MVA (Modified-Vaccinia Ankara) administré en prophylaxie pré- et post-exposition contre la transmission sexuelle du virus Monkeypox de clade IIb chez les macaques cynomolgus

Cécile Herate^{1,*}, Audrey Ferrier-Rembert^{2,*}, Francis Saint-Cyr¹, Anne-Sophie Gallouët¹, Quentin Pascal¹, Hélène Di Franco¹, Mariangela Cavarelli¹, Nathalie Bosquet-Dereuddre¹, Wesley Gros¹, Benoit Delache¹, Sébastien Langlois¹, Hawa Timera², Fanny Jarjaval², Laetitia Bossevoit¹, Camille Ludot¹, Catherine Brua³, Maxence Lechemia², Olivier Ferraris², Nathalie Silvestre³, Roger Le Grand^{1*}, et Jean-Nicolas Tournier^{1,*}

1. Université Paris-Saclay, Inserm, CEA ; Immune Diseases, Microbiology and Innovative Therapies (IDMIT/UMRS1184) ; Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France

2. Microbiology and infectious diseases department, Institut de recherche biomédicale des Armées (IRBA), 1 place Général Valérie André, 91220 Brétigny sur Orge Cedex, France

3. Transgene SA Boulevard Gonthier D'Andernach, 67405 Illkirch Graffenstaden, France

* Contributed equally

Depuis 2022, deux épidémies majeures de virus Monkeypox (MPXV), causées par deux clades distincts (I et II), ont été rapportées. Elles ont entraîné l'émergence d'une maladie infectieuse humaine présentant des caractéristiques épidémiologiques et cliniques inhabituelles, notamment une augmentation de la transmission interhumaine par voie sexuelle, en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et chez les travailleurs du sexe. Cette évolution souligne la nécessité de réévaluer les stratégies de prévention et de contrôle dans le contexte d'une maladie sexuellement transmissible.

Après avoir mis au point un modèle de transmission muqueuse du MPXV de clade IIb par la muqueuse rectale chez des macaques cynomolgus, entraînant une maladie modérée caractérisée par des lésions cutanées, de la fièvre et une adénopathie, nous avons évalué l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin Ankara modifié de la vaccine (MVA), administré selon un schéma de prophylaxie pré-exposition (PrEP), ainsi que dans le cadre d'une stratégie de prophylaxie post-exposition contre la transmission rectale du MPXV de clade IIb.

Nous avons réalisé un suivi longitudinal des réponses en anticorps et des réponses des lymphocytes T induites par l'immunité naturelle à la suite d'une exposition antérieure au MPXV chez des animaux convalescents. Nous avons montré que deux doses de MVA induisent des réponses spécifiques des lymphocytes B et T contre le MPXV de clade IIb et entraînent la production d'anticorps capables de neutraliser de manière croisée les virus MPXV des clades I et II.

La stratégie d'immunisation par MVA en prophylaxie pré-exposition (MVA-PrEP) protège contre une exposition rectale ultérieure au MPXV de clade IIb, avec une diminution drastique de la charge virale dans différents compartiments, notamment au niveau du tractus génital. En revanche, une dose unique de MVA administrée quatre jours après l'exposition, conformément aux recommandations des autorités sanitaires, n'a pas permis de protéger les macaques contre le mpox.

Nous avons également montré que l'exposition de macaques cynomolgus non vaccinés au MPXV de clade IIb par voie rectale atraumatique induit une infection locale productive au niveau du rectum, suivie d'une dissémination systémique et de l'apparition de symptômes du mpox.

Ces résultats ont des implications importantes pour la gestion des épidémies et soulignent la nécessité de réévaluer les protocoles de prophylaxie post-exposition utilisant le vaccin MVA.

Mots-clés: Primate non-humain, MVA (Modified-Vaccinia Ankara), Orthopoxvirus vaccine

21-Implementation of the marmoset model of Tuberculosis for PK/PD evaluation of treatment efficacy

¹Candie Joly, ¹Julien Lemaitre, ¹Flavie Misplon, ¹Benoit Delache, ¹Celine Mayet, ²Juan Calvet Seral, ¹Kyllian Lheureux, ¹Emma Jouglu, ¹Sophie Luccantoni, ¹Quentin Pascal, ¹Nathalie Bosquet, ¹Thibaut Naninck, ³Peter Velickovic, ³Alessandro Di deo, ³Oscar Della Pasqua, ²Alfonso Mendoza, ⁴Laura E. Via, ⁵Wafa Frigui, ⁵Roland Brosch, ¹Roger Le Grand.

¹ Immune Diseases, Microbiology and Innovative Therapies (IDMIT/UMRS1184), CEA-Jacob, Fontenay-aux-Roses, France

² Biomedical Sciences and Engineering Laboratory, Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, Spain

³ Clinical Pharmacology & Therapeutics Group, University College London, London, UK.

⁴ Tuberculosis Research Section, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology and Tuberculosis Imaging Program, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

⁵ Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unit for Integrated Mycobacterial Pathogenomics, Paris, France.

New anti-tuberculosis (TB) drugs are urgently needed to improve the management of patients with coinfections, drug-resistant TB, comorbidities, or drug intolerance/contraindications, through the development of more effective, shorter, and less toxic treatment regimens.

Appropriate animal models remain essential to evaluate treatment efficacy and to better understand treatment success or failure by investigating pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships, host immune responses, host–pathogen interactions, and the evolution of pulmonary lesions.

We report the first implementation in Europe of the marmoset TB model, established with the support of experts and collaborators from the NIH. This small non-human primate (NHP) species recapitulates several key features of human active TB within a few weeks following aerosol exposure to *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), including clinical manifestations and a broad spectrum of granulomatous lesions, making it a valuable model for the evaluation of novel anti-TB drugs.

To achieve this goal, we first characterized the PK profile and optimal dosing of the HZRE regimen in healthy marmosets to match the human exposure. Then, twelve marmosets were exposed to a low dose of *M.tb* strain H37Rv by aerosol route. Six weeks post-infection, six marmosets received a daily oral regimen consisting of a four-antibiotic combination for six weeks, while the remaining six untreated marmoset served as controls. Disease progression was monitored longitudinally by clinical symptom scoring and *in vivo* imaging of lung lesions by PET CT with ¹⁸FDG. Tissues were collected at euthanasia twelve weeks post infection, to assess viable *M.tb* burden

(CFU enumeration and MBLA), bacterial replication (Rs ratio) and for histological analysis of the lesions.

After six weeks of treatment, the antibiotic regimen demonstrated significant efficacy. At endpoint, treated animals showed improved oxygen saturation, lower lung lesional volume and inflammation, reduced *M.tb* dissemination, together with lower pulmonary bacterial loads and reduced *M.tb* replication in lungs. Ongoing analysis will characterize drug penetration within lung TB lesions using MALDI mass spectrometry imaging (MALDI-MSI) and host response by whole blood transcriptomic.

Overall, these findings establish the marmoset TB model as a valuable translational platform for anti-TB drug evaluation and for advancing our understanding of treatment response in pulmonary TB.

Mots-clés (5) : Tuberculosis, antimicrobial therapy, preclinical models, PET-CT imaging

22-Pipeline d'identification extensive de Variations Structurales dans du reséquenceage nanopore de génome complet pour l'identification de mutations dans des maladies rares

Ismail Benaicha¹, Jean-François Deleuze¹, Eric Bonnet¹ et Claire Jubin¹

¹Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, CEA, Université Paris-Saclay, F-91057, Evry, France
Corresponding Author: claire.jubin@cnrgh.fr

L'identification de variations structurales (SVs) dans des données de reséquenceage de génomes est un processus inégal le long du génome humain. Ce type d'analyse qui s'est répandue avec l'avènement du séquençage massif et les NGS (New Generation Sequencing) s'est heurté à la présence de répétitions génomiques. Il est attendu que l'usage de longues lectures d'Oxford Nanopore Technologie (www.nanoporetech.com) et Pacbio (www.pacb.com) permette de minimiser ce problème et permette l'identification dans des régions répétées du génome de SVs plus grands et plus complexes. Cela représente un enjeu important puisque de nombreux variants responsables de maladies rares ont ces caractéristiques.

Nous présentons ici un pipeline d'identification et d'annotation / priorisation de SVs dans du reséquenceage en lectures longues de génomes complets issus de cohortes de maladies rares pour la recherche de variants pathogènes.

23- RESILIENCE FPA: European Strategic alliance for research, development and innovation on medical countermeasures against CBRN threats

Renaud Laffourcade¹, Ileana Akrichi ², Isabelle Philippe ², Fanny Caputo ², Elie Abou Nakad ¹, Nathalie Bosquet ¹, Christophe Junot ², Roger Le Grand ¹ and Yannick Saintigny ¹

¹ DELTA, Institut de Biologie François Jacob, CEA Paris-Saclay, 92265 Fontenay aux Roses, France

² Institut de Biologie Frédéric Joliot, CEA Paris-Saclay, CEA, 91191 Gif-Sur-Yvette, France

The EU is facing security challenges as CBRN threats especially of intended origin. It is thus critical that Europe develops relevant capabilities through medical countermeasures for which today very few are approved for use and available to European armed forces. The RESILIENCE project aims to build a European collaborative ecosystem against current or future CBRN threats, including research institutes, universities, RTOs, hospitals, industries, mid-caps and SMEs. It will be based on a multiannual action plan of research and development activities established in consultation with relevant authorities leading to effective and efficient medical countermeasures. Such countermeasures would then be industrialized, transferred and used by the armed forces for improving EU preparedness for CBRN military crises and fostering EU sovereignty. The main concept of the RESILIENCE multiannual action plan is based on a time-related deployment of armed forces in a theatre of operations where multiple health conditions requiring MCMs may occur. The action plan is organized around three main pillars of MCMs: Diagnosis, Prevention/Prophylaxis and Treatment which will respond to chemical (nerve agents, yperite, ricin and abrin), biological (pox viruses, viral hemorrhagic fevers, Y. pestis, B. anthracis, B. pseudomallei and Botulinum toxins) and radiological and nuclear threats. Innovative diagnostic tools (e.g., on-field tools), novel vaccines (e.g., antibody-based, vaccine with high cross orthopox protection efficacy) and more efficient treatments (e.g., decorporating agents, reactivators of cholinesterases, phage therapy) will be developed. By gathering a critical mass of European players who will collaborate to provide European armed forces with novel efficient MCMs, RESILIENCE will contribute to strengthening the autonomy of the European sovereignty, to developing EU autonomous industrial segments and to maintaining the operational capacity of soldiers in the field.

Mots-clés (5) : European defence fund

24-COUNTERACT : European agile network for medical COUNTERmeasures Against CBRN Threats

Renaud Laffourcade¹, Ileana Akrichi ², Isabelle Philippe ², Fanny Caputo ², Elie Abou Nakad ¹, Nathalie Bosquet ¹, Christophe Junot ², Roger Le Grand ¹ and Yannick Saintigny ¹

¹ DELTA, Institut de Biologie François Jacob, CEA Paris-Saclay, 92265 Fontenay aux Roses, France

² Institut de Biologie Frédéric Joliot, CEA Paris-Saclay, CEA, 91191 Gif-Sur-Yvette, France

The project “European agile network for medical COUNTERmeasures Against CBRN Threats” (COUNTERACT) aims to establish a robust and agile network within the EU to be capable to develop and deploy medical countermeasures (MCMs) against major Chemical-Biological Radiological and Nuclear (CBRN) threats such as terror plots, nuclear accidents, weapon developments and epidemics caused by emerging or re-emerging high-consequence pathogens. COUNTERACT will increase EU preparedness for immediate response to such threats.

Mots-clés (5) : European Project, CBRN.

25-Technological sovereignty in healthcare innovation and production for defence: proposal for an evaluation index to guide European policies

Renaud Laffourcade¹, Ileana Akrichi², Fanny Caputo², Patrick Cappe de Baillon³,
Jiska Kentrop⁴, Florence Le Page¹
and Yannick Saintigny¹

¹Université Paris-Saclay, CEA, JACOB, Fontenay-aux-Roses, France

²Université Paris-Saclay, CEA, JOLIOT, Gif sur Yvette, France

³Université Paris-Saclay, CEA, DRT, Gif sur Yvette, France

⁴CBRN protection department, TNO, The Netherlands

This work explores the strategic importance of technological sovereignty in healthcare innovation for defence within the European Union. Recent crises, notably the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine, have exposed Europe's structural dependence on external actors for critical medical technologies. These dependencies affect not only public health resilience but also military readiness, operational continuity, and crisis response under geopolitical pressure. Technological sovereignty is indeed understood as the capacity to independently research, develop, manufacture, certify, stockpile, and deploy essential health technologies, while retaining control over intellectual property, regulatory processes, and supply chains. In an international environment increasingly shaped by strategic competition, particularly with the United States and China, Europe's reliance on globalized value chains has become a source of vulnerability rather than efficiency.

Existing innovation assessment tools, such as Technology Readiness Levels and related maturity indices, are effective for tracking technological development but insufficient for assessing sovereignty. They overlook critical strategic dimensions, including foreign ownership of patents, offshored production, dependence on non-European raw materials, and regulatory reliance on third countries. As a result, technologies that appear mature and deployable may remain strategically fragile in times of crisis.

To address this gap, our work proposes a Technological Sovereignty Index (TSI) tailored to healthcare innovation for defence. The framework evaluates sovereignty across the full innovation lifecycle through four consolidated dimensions: research and development capacity, control over production and raw materials, certification and stockpiling autonomy, and deployment and responsiveness. The methodology combines quantitative indicators with expert judgement using multi-criteria decision analysis, enabling classification of sovereignty levels and identification of critical weaknesses.

Rather than serving as a purely descriptive metric, the index is designed as a policy-oriented decision-support tool. It aims to guide targeted investment, improve coordination between European institutions and Member States, and align health, industrial, and defence policies more coherently. Ultimately, embedding such an approach would help transform technological sovereignty into a structural pillar of European strategic autonomy, resilience, and security governance.

Mots-clés (5) : Technological sovereignty; healthcare innovation; EDITB; defence; European sovereignty; R&D funding policies

26-Approche méthodologique pour l'analyse de l'édition de l'ARN : une étude de cas de tissus cérébraux

Julie Le Borgne¹, Florence Mauger¹, Marie Bouaud¹, Florence Jobard¹, Christian Daviaud¹, Bertrand Fin¹, Francis Rousseau¹, Eric Bonnet¹, Jean-François Deleuze¹, Kévin Muret¹

¹Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), IBFJ, CEA, Université de Paris-Saclay, Evry, France

Malgré l'identification de plusieurs sites d'édition de l'ARN essentiels chez l'humain, leur rôle reste peu connu à cause d'une forte prévalence de faux positifs. Certaines approches de séquençage ont cherché à identifier des RDDs (sites de différence ARN-ADN), mais elles restent insuffisamment validées. Ainsi, à partir de données transcriptomiques de 33 échantillons de cervelet et d'hippocampe issus de 19 individus non apparentés, nous avons développé une méthode rigoureuse pour filtrer les faux positifs et améliorer la fiabilité de la détection des RDDs. D'abord, pour chaque échantillon, nous avons généré un WGS (30x) et deux séquençages d'ARN à couverture profonde (~140 millions de paires de lectures) avec des UMIs. Ensuite, notre pipeline basé sur le software JACUSA2 intègre : 1) un mapping et un traitement strict des lectures d'ARN, notamment en excluant les duplicats PCR et les lectures à mapping multiples, 2) l'exclusion des régions à faible complexité ; seules les régions « easy » ont été prises en compte (Heng Li, 2025, Gigascience) et nous avons exclu les loci situés à proximité d'indels ou de sites d'épissage, qui sont susceptibles de présenter des erreurs d'alignement, 3) l'application de filtres RDD, tels que le biais de fin de lecture ou le biais unidirectionnel, et 4) la reproductibilité des résultats avec les duplicats techniques. Avec cette méthode, nous avons identifié 132 865 RDDs robustes, détectés dans au moins trois échantillons de l'un des tissus. Parmi eux, 98,7 % étaient des A→G (correspondant à A→I), le type d'édition de l'ARN le plus fréquent chez l'humain, médié par les ADARs. Par ailleurs, 96,3 % de ces RDDs étaient déjà identifiés dans la littérature et 92,2 % se trouvaient dans des régions ALU, comme attendu, car la plupart des RDDs connus se trouvent dans des éléments ALU et la plupart des adénosines dans ces régions sont susceptibles d'être éditées (Lily Bazak et al., 2014, Genome Res.). Enfin, 4,7 % et 18,2 % des RDDs étaient dans des CDS et UTR de gènes codant des protéines, respectivement ; ce type d'édition peut entraîner une substitution d'acides aminés ou modifier l'expression génique. Nous étudierons ensuite les variations de niveau d'édition entre les tissus et les individus.

Mots-clés (5) : Edition de l'ARN, inosinome, ADAR/APOBEC

27-A 3D model of glioblastoma to optimize immunotherapy efficacy: application to CAR-T cells

Noa LEGRAND¹, Jérémy RAGUIN¹, Irena RAJNPREHT¹, Thierry KORTULEWSKI¹, Imane BENHAMMOU², Laurent R GAUTHIER¹, Emmanuel DONNADIEU², Marc-André MOUTHON¹

¹Laboratoire de RadioPathologie, UMR SGCSR, UMRE008, Université Paris Cité, U1274 INSERM, DRCM, /IBFJ/DRF -CEA, 18 route du Panorama, 92260 Fontenay aux-Roses (France)

²INSERM UMR1356 Next-Generation Immuno-Oncology Research and Therapy in Pediatric and Adult Cancers.GustaveRoussy/ Université Paris-Saclay

Le glioblastome (GBM) est la tumeur cérébrale de haut grade la plus fréquente chez l'adulte. Malgré la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, son pronostic reste défavorable, avec une survie médiane d'environ 15 mois. La récurrence est notamment associée à la persistance des cellules souches de GBM (GSC), caractérisées par une forte résistance aux traitements. Leur interaction avec le microenvironnement tumoral (TME) favorise leur survie, leur prolifération et leur migration. Ce microenvironnement comprend notamment des cellules endothéliales impliquées dans la vascularisation tumorale, ainsi que des cellules immunitaires telles que la microglie et les macrophages associés aux tumeurs (TAM). Ces dernières contribuent à un microenvironnement immunosuppresseur du GBM qui fait obstacle aux immunothérapies et, en particulier, aux cellules CAR-T. Afin de reproduire in vitro la complexité du TME, nous avons développé un modèle d'organoïde cérébral complexe (OCC) dérivé de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), intégrant des cellules endothéliales formant un réseau évoquant une vascularisation et des cellules immunitaires de type microglie/macrophages. Après co-culture avec des lignées de GSC dérivées de patients, ce modèle 3D de GBM sur OCC (GBM/OCC) permet de modéliser les interactions entre les cellules tumorales et leur TME. GD2 et B7-H3 sont surexprimés dans les GBM et considérés comme cibles candidates pour une immunothérapie CAR-T. Leur expression était plus élevée dans différentes lignées de GSC du laboratoire en comparaison aux iPSC non pathologiques. Des coupes de GBM/OCC ont été cocultivées avec des cellules CAR T anti-B7-H3. Le dosage de cytokines dans le surnageant avait montré une forte élévation d'IFN γ et de TNF α en présence des CAR-T B7-H3 mais pas en présence de cellules T témoins indiquant une activation spécifique. Par ailleurs, une induction d'apoptose était observée spécifiquement avec les CAR-T B7-H3. Cependant, la localisation des CAR-T et l'apoptose étaient quasiment absentes dans les régions contenant des GSC, révélant les caractéristiques immunosuppressives du TME. L'effet de la radiothérapie sur les organoïdes a également été étudié afin d'évaluer sa capacité à modifier les caractéristiques immunosuppressives du TME. L'exposition à une dose unique d'irradiation de 2 ou 6 Gy, délivrée à débit conventionnel ou à ultra-haut débit de dose (FLASH), induit une activation dose dépendante des cellules microgliales, suggérant une modulation du TME susceptible de favoriser l'efficacité d'une immunothérapie par cellules CAR-T. Ce modèle de GBM sur OCC devrait permettre de développer une



plateforme préclinique de médecine personnalisée pour optimiser différentes combinaisons thérapeutiques (immunothérapies, irradiation...).

Mots-clés (5): Glioblastome, Organoides cérébraux, CAR-T cell, Radiothérapie, Microenvironnement tumoral

28-DISEASE PROGRESSION IS ASSOCIATED WITH DIFFERENTIAL NEUTROPHIL MATURATION IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS-INFECTED MACAQUES

Stanley Dinko¹, Candie Joly¹, Paul Mazet¹, Gaëlle Sandillon¹, Victor Magneron¹, Natalia Nunez², Céline Mayet¹, Ségolène Diry², Cassandra Gaspar², Marco Leonec¹, Sophie Luccantoni¹, Camille Ludot¹, Benoit Delache¹, Emma Jouglu¹, Julie Morin¹, Wafa Zouaoui-Frigui³, Roland Brosch³, Vanessa Contreras¹, Anne-Sophie Galloüet¹, Nathalie Bosquet¹, Francis Relouzat¹, Quentin Pascal¹, Baptiste Jean¹, Marion Holzapfel¹, Olivier Lambotte¹, Thibaut Naninck¹, Roger Le Grand¹ and Julien Lemaitre¹.

¹ Immune Diseases, Microbiology and Innovative Therapies (IDMIT/UMRS1184), CEA-Jacob, Fontenay-aux-Roses, France

² Life and Soft, Fontenay-aux-Roses, France

³ Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unit for Integrated Mycobacterial Pathogenomics, Paris, France.

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), is associated with clinical diversity and outcomes ranging from latent TB to active TB with distinct pathophysiologies. However, our understanding of the innate immune mechanisms related to the protection or progression of TB is limited. Among innate immune cells, the role of neutrophils is not fully elucidated, as they have been shown to exhibit both protective and harmful capacities in TB. We hypothesized that Mtb infection induces changes in neutrophil phenotype and function, influencing the infection outcomes. Based on clinical, bacteriological, and positron emission tomography with X-ray computed tomography (PET/CT) scan parameters, cynomolgus macaques infected by Mtb were stratified into two categories: animals that rapidly progressed to an active form of TB, designated as "fast progressors", and "slow progressors", which include low symptomatic or asymptomatic animals. In this study, we identified transcriptomic signatures of type I interferons and neutrophil degranulation in macaques with fast progression to active TB, which were not observed in animals with slow TB progression. Unsupervised mass cytometry analysis showed the emergence of blood immature neutrophils (CD101⁺ CD10⁻) in fast-progressing animals. In addition, bulk blood neutrophils from infected animals displayed capacities to modulate TNF- α production and cytotoxic function of CD8 T cells in a contact-dependent mechanism. In lung granulomas, neutrophils showed a tissue-specific phenotype (CD101⁻ CD10⁺), with greater infiltration in animals with active TB. These data suggest that neutrophil subpopulations are associated with disease progression, with capacities to modulate CD8 T cells' functions, which in turn may contribute to disease progression.

Mots-clés (5) : Tuberculosis, pathophysiology, innate immune response, disease heterogeneity, neutrophils

29-Etudes sur le mosaïcisme en maladies rares au CReflX

Jules Lepont--Richez^{1,3}, Fatima Chellat^{1,3}, Mélanie Letexier^{1,3}, Ahouefa Printil Aho Glele^{1,3}, Frédérique Nowak³, Alain Viari^{2,3}, Violette Turon^{1,3}, Thomas Eychenne^{1,3}, Jean-François Deleuze^{1,3}

1 Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReflX), US 039 CEA/INRIA/INSERM, CNRGH, CEA-Jacob 2 Synergie Lyon Cancer, centre Léon Bérard, Lyon 3 Plan France Médecine Génomique 2025 – PFMG2025

Les mutations mosaïques dans les maladies rares se caractérisent par des fréquences alléliques très variables, pouvant être extrêmement faibles, ainsi que par une distribution tissulaire hétérogène. Cela compromet souvent la détection de nouvelles mutations et, de ce fait, la grande majorité des protocoles de diagnostic hospitaliers recherchent principalement des mutations déjà connues, en utilisant le séquençage ciblé par panels ou la digital PCR. En conséquence, le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) a mis en évidence la nécessité d'un protocole standardisé pour la découverte de nouvelles mutations mosaïques dans les maladies rares. En réponse à cette demande, le Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReflX) met en place et teste différents protocoles pour l'identification de mutations à faible fréquence par du séquençage d'exome complet (WES) à grande profondeur (> 600X). Afin de créer ce nouveau protocole, le CReflX a rassemblé autour de lui un consortium de cliniciens spécialistes des maladies rares mosaïques issus des filières maladies rares et de nombreux CHU. Ce groupe d'experts permet de s'approcher de la réalité hospitalière pour mettre au point un test diagnostique qui puisse être appliqué à des maladies mosaïques diverses et être opérable dans les plateformes du PFMG. Pour le développement technique du protocole de séquençage, le CReflX bénéficie de sa collaboration avec le CNRGH. Au sein de la plateforme de séquençage partagée, les équipes du CReflX ont accès à de nombreux séquenceurs de dernière génération et notamment à une plateforme miroir du PFMG. Cela permet de mesurer l'impact de certaines technologies comme l'augmentation de la qualité d'assignation des bases avec l'Aviti ou le séquençage duplex avec l'UG200 sur la détection des mutations de faibles fréquences alléliques. Sur l'aspect analytique, le CReflX est en train de développer un variant caller conçu spécifiquement pour la détection des mutations mosaïques de faibles fréquences alléliques. Ce variant caller se basera sur un score custom de mesure du bruit de fond de séquençage par sonde de l'exome et sur un réseau de neurones pour s'adapter au bruit de fond généré par le séquenceur utilisé. De plus, ce protocole est en cours de test sur des échantillons de patients grâce aux partenaires cliniciens des CHU de Besançon et Montpellier. Ces tests permettront de mesurer la capacité réelle du test à détecter des mutations déjà identifiées avec le séquençage de panels effectué en routine et peut-être de trouver des mutations causales pour certains patients en errance diagnostique.

Mots-clés (5) : mosaïque, PFMG, faibles fréquences alléliques, WES, diagnostic

30-Un modèle moustique-macaque pour le développement d'un vaccin pan-flavivirus : caractérisation virologique et immunologique

J. Morvan¹, Olivier Aïqui-Reboul-Paviet, Laetitia Bossevot¹, Mariangela Cavarelli¹, J. Morin¹, Suzon Lambert¹, Pierre Roques¹, Aurélie Mauras¹, Frédéric Martinon¹, Anne-Sophie Beignon¹ et N. Dereuddre-Bosquet¹

¹ Laboratoire Immunologie et Infectiologie, Université Paris-Saclay, Inserm, CEA-JACOB ; Immune diseases, microbiology and innovative therapies (IDMIT/UMRS1184) ; Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre

Les flavivirus, notamment les virus de la dengue, Zika, de la fièvre jaune et du Nil occidental, sont transmis par les moustiques. Ils constituent une menace majeure pour la santé publique, favorisée par le réchauffement climatique et l'expansion géographique de leurs vecteurs. Lors du repas sanguin, le virus présent dans la salive du moustique est transmis à l'hôte. La salive du moustique contient également des molécules qui modulent l'infection et la réponse immunitaire de l'hôte.

Afin d'induire une protection pan-flavivirus, le projet européen Flavivaccine développe une stratégie vaccinale innovante ciblant des composants de la salive du moustique. Pour évaluer son efficacité, IDMIT développe un modèle reproduisant au plus près la transmission naturelle, dans lequel le virus est transmis au primate non humain par la piqûre de moustiques infectés.

L'infection du macaque par le virus de la fièvre jaune (YFV) a été retenu comme modèle car elle reproduit l'infection humaine et permet d'étudier la dynamique de l'infection dans un hôte physiologiquement pertinent. De plus, il existe un vaccin antiamaril hautement efficace qui fournit un comparateur de référence.

Le laboratoire L2 a mis en place des méthodes virologiques et immunologiques nécessaires à la caractérisation de la chaîne de transmission moustique-macaque. L'infection du moustique et le potentiel de transmission sont évalués par quantification de l'ARN viral dans le corps de l'insecte et dans sa salive par RT-qPCR. L'infection des macaques est suivie par quantification de l'ARN viral plasmatique par RT-qPCR. En parallèle, un test de séroneutralisation du YFV a été mis en place afin de détecter les anticorps neutralisants. Ce test permet de cribler les animaux avant inclusion afin d'exclure une immunité préexistante et de suivre la réponse neutralisante en tant que marqueur biologique de l'infection.

Ce modèle intégré moustique-primate non humain permettra de caractériser la transmission naturelle du YFV, d'évaluer le rôle des constituants salivaires dans la physiopathologie de l'infection et d'évaluer l'efficacité de candidats vaccins ciblant la salive du moustique, dans la perspective du développement d'une stratégie vaccinale pan-flavivirus.

Mots-clés (5) : flavivirus ; fièvre jaune ; moustique ; primate non humain ; vaccin.

31-Imagerie corps entier de la distribution des pathogènes et de la réponse immunitaire par Tomographie par Emission de Positrons

C. Mayet¹, S. Huvelle¹, A-R. Garnier¹, C. Cavillac¹, F. Caillé² and T. Naninck¹

¹ *Laboratoire d'Imagerie de l'Infection et de l'Immunité, Département IDMIT, CEA-Jacob,*

² *Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA-Joliot*

L'imagerie de Tomographie par Emission de Positrons (TEP) est une modalité d'imagerie couramment utilisée en médecine nucléaire afin de visualiser et de quantifier différents phénomènes biologiques (hypermétabolismes, hypoxie, infiltrations cellulaires notamment) grâce à l'administration de sondes d'imagerie radiomarquées (radiotraceurs) permettant de détecter ces processus.

Le laboratoire d'Imagerie de l'Infection et de l'Immunité d'IDMIT développe différentes stratégies d'imagerie basées sur la TEP afin de visualiser, dans les modèles primate non-humain de pathologies infectieuses humaines ou auto-immunes: (i) la dissémination des agents infectieux et leur persistance dans l'organisme, (ii) la distribution de certaines populations immunitaires clés (lymphocytes, macrophages), (iii) les mécanismes d'hypermétabolismes associés.

Pour ce faire, le laboratoire développe des radiotraceurs permettant de cibler spécifiquement les populations ciblées : virus, bactéries, cellules immunitaires voire même permettant de suivre directement la diffusion des candidats médicaments.

L'utilisation successive de ces protocoles permet ainsi de cartographier, à l'échelle du corps entier, de manière longitudinale chez un même sujet la dynamique de distribution d'agents infectieux et des réponses induites. Des exemples d'application dans le domaine du COVID-19, de la tuberculose ou de l'arthrite rhumatoïde seront présentés dans ce poster.

Mots-clés (5) : Imagerie, Tomographie par Emission de Positrons, maladies infectieuses, radiotraceurs

32-Characterization of microbiota perturbation and RSV infection in Non-Human Primates to investigate microbiome-immune interactions

Lise Sanchez¹, Claire-Maëlle Fovet¹, Camille Bouillier¹, Mathilde Galhaut¹, Cindy Adapen¹, Camille Pimienta¹, Anaïs-Rachel Garnier¹, Constance Cavillac¹, Ségolène Diry², Cassandra Gaspar², Francis Saint-Cyr¹, Sebastien Langlois¹, Emma Burban¹, Roger Legrand¹, Nabila Seddiki¹, Elisabeth Menu¹

¹Université Paris-Saclay, Inserm, CEA; Immune diseases, microbiology and innovative therapies (IDMIT/UMRS1184); Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France,

²Life&Soft, a SeqOne Company, Fontenay-aux-Roses, France

La colonisation du microbiote au cours des premières années de vie joue un rôle essentiel dans le développement immunitaire. Une exposition précoce aux antibiotiques peut perturber les interactions microbiote-hôte et l'immunité muqueuse. Via l'axe intestin-poumon, le microbiote peut influencer l'immunité respiratoire et la susceptibilité aux infections. Le virus respiratoire syncytial (VRS), cause majeure de bronchiolite chez le nourrisson, permet d'étudier la réponse immunitaire respiratoire dans un contexte de maturation incomplète, contribuant à la susceptibilité accrue des nouveau-nés aux infections respiratoires. Nous avons établi deux modèles nécessaires à l'étude conjointe de l'impact de la dysbiose sur la réponse au VRS au cours du développement : une dysbiose induite par les antibiotiques chez l'adulte et une infection par le VRS chez des animaux juvéniles, à maturation immunitaire incomplète.

Pour caractériser la dysbiose, deux macaques cynomolgus adultes ont reçu de l'azithromycine (10 mg/kg, voie orale) pendant 5 jours. Des LBA et des écouvillons rectaux et nasaux ont été collectés de J-14 à J14 après initiation du traitement, puis le microbiote analysé par séquençage de l'ARNr 16S. L'azithromycine a modifié les microbiotes intestinal et nasal. *Streptococcus*, *Succinivibrio* et les *Lactobacillaceae* étaient diminués dans l'intestin de J2 à J9. À J14, les *Lactobacillaceae* restaient diminués, tandis que *Streptococcus* et *Succinivibrio* avaient récupéré. Dans le microbiote nasal, ces taxons étaient diminués à partir de J7, avec une persistance de la diminution de *Streptococcus* et des *Lactobacillaceae* à J14.

Pour établir un modèle de VRS chez l'hôte immature, deux macaques cynomolgus juvéniles ont été inoculés avec 1×10^5 PFU/mL de la souche clinique M37 du VRS, fournie par le Pr C. Chiu (Imperial College, Royaume-Uni), par voies intranasale et intratrachéale. Des prélèvements nasaux, trachéaux, LBA et sanguins ont été réalisés avant et après infection. La réplication, l'hématologie et les IgG spécifiques du VRS ont été évaluées par RT-qPCR, numération-formule sanguine et MSD. Une tomodesitométrie thoracique a été réalisée à J6. La réplication virale était principalement nasale, avec un pic vers J6, puis devenait indétectable à J14-J21. De faibles niveaux d'ARN viral étaient détectés dans les fluides trachéaux et le LBA. Aucun signe clinique ni lésion pulmonaire n'a été observé, malgré une lymphopénie transitoire. Une séroconversion IgG systémique et muqueuse était détectée à partir de J14. Ainsi, ces modèles reproduisent une perturbation du microbiote et une infection par le VRS chez l'hôte immature, pour étudier l'impact du microbiote sur la maturation de l'immunité muqueuse et la réponse au VRS.

Mots-clés : Microbiote précoce ; Dysbiose ; Développement immunitaire ; Immunité muqueuse ; Virus respiratoire syncytial

33-La lamine B1, un nouveau régulateur de la séparation des chromosomes au cours de la mitose

J. Picotto^{1,3,#}, L. Urli^{1,3,#}, F. Cipressa⁴, D. Busso^{2,3}, G. Cenci⁵, P. Bertrand^{1,2,*}, and G. Pennarun^{1,3,*}

1 LREV, DRCM, CEA-Jacob 2 CICEX, DRCM, CEA, Jacob 3 Université Paris-Saclay, Université Paris-Cité, INSERM, UMRE008 Stabilité Génétique, Cellules Souches et Radiations, Fontenay-aux-Roses 4 Department of Ecological and Biological Sciences, Università della Tuscia, Italy 5 Department of Biology and Biotechnologies "C.Darwin", Sapienza University of Rome, Italy 6 Istituto Pasteur Italia, Fondazione Cenci Bolognetti, Rome, Italy # Co-premiers auteurs * Co-auteurs correspondants : gaelle.pennarun@cea.fr ; pascale.bertrand@cea.fr

La séparase joue un rôle central dans la séparation des chromosomes au cours de la mitose ainsi que dans le cycle de duplication des centrosomes. Un contrôle strict de l'activité de la séparase est nécessaire pour empêcher la résolution prématurée de la cohésion entre les chromatides sœurs et les anomalies des centrosomes, permettant ainsi de maintenir la stabilité du génome. Chez les mammifères, bien que certains composants de l'enveloppe nucléaire soient désassemblés au début de la mitose, certains d'entre eux jouent néanmoins des rôles mitotiques. Cependant, les liens entre ces composants et l'activité de la séparase restent encore inexplorés. Dans cette étude, nous mettons en évidence un nouveau mécanisme de régulation de la séparase impliquant la lamine B1, un facteur clé de l'enveloppe nucléaire. Nous montrons que la séparase et la lamine B1 s'associent préférentiellement au cours des premiers stades de la mitose. De plus, la déplétion de la lamine B1 entraîne une augmentation du recrutement de la séparase sur les chromosomes, accompagnée d'une séparation prématurée des chromatides, un phénotype rappelant celui observé lors de la surexpression de la séparase. À l'inverse, de manière similaire à la déplétion de la séparase, la surexpression de la lamine B1 induit la formation de diplochromosomes, ainsi qu'une amplification des centrosomes, des phénotypes compatibles avec une altération de la séparation des chromatides sœurs. De façon remarquable, l'augmentation des niveaux de séparase empêche les anomalies des centrosomes induites par la surexpression de la lamine B1, ce qui suggère qu'un défaut de la séparase est à l'origine de ces anomalies. En effet, nous montrons que la surexpression de la lamine B1 entraîne une diminution du recrutement de la séparase sur les chromosomes ainsi qu'un retard dans son activation. Ainsi, l'ensemble de nos données révèlent une nouvelle voie de régulation de la séparase, dépendante d'une protéine-clé de l'enveloppe nucléaire, la lamine B1, essentielle à la ségrégation fidèle des chromosomes et, par conséquent, au maintien de l'intégrité du génome. Notre étude met également en lumière un mécanisme potentiel par lequel la dérégulation de la lamine B1, fréquemment observée dans les cancers et souvent associée à un mauvais pronostic, pourrait favoriser l'instabilité génomique et ainsi contribuer au développement tumoral.

Mots-clés (5) : Cancer, Mitose, Stabilité du génome, Lamine B1, Separase.

34-FUCCI2a system allows single cell monitoring of HIV-1 permissiveness and T592 phosphorylation in PMA-differentiated THP-1 macrophage-like cells

Allain J.¹ ; Pinaud M.¹ ; Marquette C.¹ ; Lacroix L.¹ ; Granotier C.² ; Dechamps .^{3,4} ; Kadri Z.¹ ; Zamborlini A.¹

¹Université Paris-Saclay, Inserm, CEA ; Immune Diseases, Microbiology and Innovative Therapies (IDMIT/UMRS1184) ; Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France,

²CEA/DRF/JACOB/DRCM/Plateforme de Cytogénétique, Fontenay-aux-Roses, France

³Université Paris Cité, Inserm, CEA/IBFJ/DRCM/CyACT Cytometry facility, Stabilité Génétique Cellules Souches et Radiations, F-92260 Fontenay-aux-Roses, France

⁴Université Paris-Saclay, Inserm, CEA/IBFJ/DRCM/CyACT Cytometry facility, Stabilité Génétique Cellules Souches et Radiations, F-92260 Fontenay-aux-Roses, France

SAMHD1 est une dNTPase cellulaire qui limite l'infection par le VIH-1 dans les macrophages en réduisant les réserves intracellulaires de dNTP nécessaires à la rétrotranscription du génome viral ARN. Contrairement au VIH-1, le VIH-2 code la protéine accessoire Vpx, qui antagonise SAMHD1 en induisant sa dégradation par le protéasome via l'ubiquitine, permettant ainsi de restaurer les niveaux intracellulaires de dNTP et de favoriser la réplication virale.

Des études ont montré que le niveau d'expression de SAMHD1 seul ne permet pas de définir la permissivité cellulaire au VIH-1, ce qui suggère que son activité antivirale est régulée au niveau post-traductionnel. En accord avec cette hypothèse, SAMHD1 est phosphorylée au niveau du résidu T592, conservé au cours de l'évolution, par des complexes cycline-CDK lors de la transition G1/S dans les cellules en prolifération qui permettent une infection productive par le VIH-1. Cette modification est retirée par des phosphatases lors de la sortie de mitose. Plus récemment, plusieurs études ont montré que des macrophages exposés à des stimuli physiologiques, notamment des facteurs sériques, un contact avec des lymphocytes T CD4⁺ ou l'acide rétinoïque, subissent une réentrée partielle dans le cycle cellulaire, accompagnée d'une phosphorylation de SAMHD1 sur T592. Ces observations suggèrent que l'infection productive des macrophages par le VIH-1 est régulée par des voies de signalisation associées au cycle cellulaire, via la modulation de l'état de phosphorylation de SAMHD1 en T592. Cependant, la potentielle contribution d'autres facteurs régulés par le cycle cellulaire n'a pas été étudiée de manière approfondie, en raison notamment de la définition des macrophages comme des cellules différenciées et non prolifératives.

Afin d'étudier cette question, nous avons généré une lignée de cellules monocytaires THP-1 exprimant de manière stable le rapporteur FUCCI2a (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator), permettant de suivre en temps réel, à l'échelle de la cellule unique, la progression du cycle cellulaire grâce à l'expression différentielle du marqueur de la phase G1 mCherry-Cdt1 et du marqueur des phases S/G2 mVenus-Geminin. Après différenciation induite par le PMA en cellules de type macrophagique, les cellules THP-1 FUCCI2a ont développé une population distincte

présentant une forte expression de mCherry, associée à une faible expression de Ki-67, en accord avec un arrêt prolongé en phase G1. Les analyses de l'infection en fonction des phases du cycle cellulaire ont révélé que cette population était fortement réfractaire à l'infection par le VIH-1, principalement en raison de l'activité antivirale de SAMHD1. En revanche, l'infection productive était limitée à une sous-population minoritaire mais persistante, positive pour mVenus et présentant des caractéristiques de la phase S/G2, dans laquelle SAMHD1 est phosphorylée au niveau de T592. Ce tropisme et cette dépendance associée au cycle cellulaire sont perdus après inactivation génétique de SAMHD1. Dans les cellules KO SAMHD1, les cellules présentant un profil de type G1 deviennent aussi permissives que les cellules présentant un profil S/G2, ce qui suggère que SAMHD1 constitue un déterminant majeur de la faible susceptibilité des cellules associées à la phase G1.

Dans l'ensemble, nos résultats établissent les cellules THP-1 FUCCI2a comme une plateforme puissante permettant d'approfondir notre compréhension des mécanismes reliant la régulation du cycle cellulaire et l'infection par le VIH-1 dans les macrophages.

Mots-clés (5) : SAMHD1, VIH-1, FUCCI2a, Cycle cellulaire, THP-1

35-MICROGLIA-NEURON INTERACTIONS SHAPE INHIBITORY NETWORKS IN PEDIATRIC EPILEPSY

Y. Poulot 1, M. Khakpour 2, A. Warden 3, R. Castaño-Martín 4, N. Bakouh 4, R. Derounian 5, 6, E. Dossi 6, 5, G. Huberfeld 5, 7, S. Ciura 4, N. Coufal 3, 8, B. Thomas 4, 9, 10, M.-È. Tremblay 11, G. Milior 1

1 Université Paris-Saclay, CEA, MIRCen, Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, Fontenayx-aux-Roses, France,

2 School of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, Canada,

3 Sanford Consortium for Regenerative Medicine, La Jolla, CA, United States,

4 Institut Imagine, Université Paris Cité, Translational Research in Neuroscience Lab, INSERM U1163, Paris, France,

5 Université Paris Cité, Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris, INSERM U1266, Neuronal & Astroglial Signaling in Epilepsy and Glioma, Paris, France,

6 Collège de France, CNRS, INSERM, PSL-NEURO, Université PSL, Neuroglial Interactions in Cerebral Physiology and Pathologies, Center for Interdisciplinary Research in Biology, Paris, France,

7 Hopital Fondation Adolphe de Rothschild, Department of Neurology, Paris, France,

8 University of California, Department of Pediatrics, San Diego, La Jolla, CA, United States,

9 Hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Department of Pediatric Neurosurgery, Paris, France,

10 Hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Department of Pediatric Neurology, Paris, France,

11 School of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, British Columbia, Canada

Avec plus de 50 millions de personnes touchées dans le monde, l'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes. Les mécanismes cellulaires impliqués dans l'épileptogenèse pédiatrique restent cependant mal compris, notamment en raison des limites des modèles animaux. Cette problématique est particulièrement importante dans les épilepsies pédiatriques pharmacorésistantes, pour lesquelles l'étude de tissu cortical humain vivant constitue une opportunité unique. Environ 40–50 % de ces épilepsies sont associées à des malformations du développement cortical (MDC), caractérisées par une organisation corticale anormale et fréquemment associées à des altérations des réseaux GABAergiques inhibiteurs. La microglie, via la signalisation purinergique, pourrait contribuer à la régulation de l'excitabilité neuronale, mais son rôle dans les réseaux inhibiteurs corticaux reste inconnu.

Au cours de cette étude, nous avons utilisé du tissu cortical humain pédiatrique vivant provenant de résections chirurgicales. Des approches combinant électrophysiologie, imagerie biphotonique en temps réel, microscopie confocale et électronique, ainsi que séquençage spatial d'ARN et séquençage à l'échelle du noyau unique (snRNA-seq)

ont été employées pour caractériser les différentes populations microgliales et leurs interactions avec les circuits inhibiteurs.

Le snRNA-seq a permis l'identification d'une population microgliale associée au GABA, exprimant notamment un ensemble de gènes impliqués dans la synthèse, le transport et la signalisation du GABA. La transcriptomique spatiale a révélé que cette population était préférentiellement enrichie dans les couches corticales profondes (V–VI). Par ailleurs, la microscopie confocale et électronique a mis en évidence des structures VGAT-positives dans le cytoplasme microglial, non contenues dans des compartiments de dégradation, au niveau des sites de contact microglie-neurone.

Enfin, la modulation du récepteur P2Y₁₂ a modifié les courants inhibiteurs des neurones pyramidaux des couches V/VI, tant à l'échelle cellulaire (patch-clamp) qu'à l'échelle du réseau (multi-electrode array). Son inhibition a diminué la fréquence et l'amplitude des courants inhibiteurs spontanés et augmenté la fréquence des potentiels d'action, tandis que son activation a produit l'effet inverse.

Ces résultats suggèrent que la signalisation microgliale dépendante de P2Y₁₂ et les programmes transcriptionnels microgliaux associés au GABA participent à la régulation des circuits inhibiteurs dans le cortex épileptique pédiatrique humain, ouvrant de nouvelles perspectives sur le rôle de la microglie dans le contrôle de l'excitabilité corticale.

36-La surexpression de la lamine B1 induit un stress réplicatif : causes et conséquences

E. Rass 1, *, P. Fontanilla-Ramirez 1, D. Genet 1, P. Wanschoor 1, A. Moussa 1, B. Thézé 1, G. Pennarun 1, C. Chabance-Okumura 1, P. Bertrand 1, *

1 Laboratoire Réparation et Vieillessement, SIGR, DRCM, CEA-Jacob, * Corresponding authors

Le stress réplicatif non résolu est une source d'instabilité génomique et a été identifié comme un événement clé dans le processus tumorigène. Outre leur rôle essentiel dans l'intégrité de l'enveloppe nucléaire, les lamines contribuent également au maintien de la stabilité du génome, comme en atteste, par exemple, leur implication dans la réplication et la réparation de l'ADN. La déformation de la forme nucléaire est une caractéristique des cellules cancéreuses et une dérégulation de l'expression des lamines est retrouvée dans de nombreuses tumeurs. En particulier, une augmentation de la lamine B1 a été corrélée avec l'agressivité des tumeurs. Cependant, les causes et les conséquences de ces observations restent à être élucidées. Nos données révèlent que la surexpression de la lamine B1 augmente les signes de stress réplicatif, comme en témoignent la présence de cassures double brins et simple brin endogènes, dans les cellules en phase S. La surexpression de la lamine B1 impacte également l'efficacité de la recombinaison homologue, qui est un mécanisme essentiel pour le redémarrage des fourches de réplication bloquées. Ceci est associé à un défaut de recrutement de BRCA1 et RAD51 après traitement avec des stress génotoxiques, dans les cellules surexprimant la lamine B1. Par ailleurs, la lamine B1 et RAD51 semble faire partie du même complexe. Nos données suggèrent également un défaut du processus de réplication et de gestion du stress réplicatif. En effet, la surexpression de la lamine B1 diminue la vitesse de progression de la réplication et le recrutement de RAD51 aux fourches stressées. L'accumulation de dommage à l'ADN et le stress réplicatif peuvent conduire à la présence anormale de fragments d'ADN dans le cytoplasme. Leur détection par des mécanismes, tels que la voie cGAS-STING-IFN β , active une cascade de signalisation conduisant à la production d'interféron de type I et de cytokines inflammatoires. De manière intéressante, il a été montré que les tumeurs déficientes pour BRCA1 présentent une activation de cette voie. Nos données préliminaires suggèrent que des facteurs inflammatoires sont sécrétés et que la voie NF-KB est activée après surexpression de la lamine B1. Notre objectif est donc d'élucider les mécanismes moléculaires sous-jacents par lesquels la surexpression de la lamine B1 conduit à l'activation de cette voie en relation avec le stress réplicatif. Nos données permettront de préciser le rôle de la dérégulation de la lamine B1 dans la tumorigénèse et son potentiel impact sur la réponse thérapeutique.

Mots-clés (5) : Stress réplicatif ; Lamine B1 ; BRCA1 ; RAD51 ; Réponse inflammatoire

37-Exploration de quatre approches pour reconnaître sélectivement la chlordécone et mettre au point un système de détection

P.-L. Saaidi¹, S. Abid¹, H. Volland², J.-C Rain³, C. Gasse^{1,4}, F. Ducongé⁴, A. Martinez⁵, G. Frison⁶, H. Kanso^{1,7}

¹Génomique Métabolique, Genoscope, Institut François Jacob, CEA, CNRS, Univ Evry, Université Paris-Saclay, 91000, Evry, France
laboratory, Department, CEA-Jacob,

²Département Médicaments et Technologies Pour la Santé (DMTS), Université Paris Saclay, CEA, SPI, 91191 Gif-sur-Yvette, FranceLaboratory, Service, Department, CEA-Jacob

³Hybrigenics Services, Evry-Courcouronnes ,91000, France

⁴CEA, DRF, Institut of biology JACOB, Molecular Imaging Research Center (MIRCent), Université Paris Saclay, CNRS UMR9199, Fontenay aux roses, 92335, France

⁵Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Med, iSm2, Marseille, France

⁶Sorbonne Université, CNRS, Laboratoire de Chimie Théorique, 75005 Paris, France

⁷Faculté de Médecine Dentaire, Université Libanaise, Campus Rafic Hariri, Hadath, Liban

La chlordécone (CLD) est un polluant organique persistant, utilisé comme insecticide aux Antilles de 1972 à 1993 contre le charançon du bananier. Sa persistance a entraîné une pollution environnementale massive, contaminant de nombreuses ressources alimentaires locales et conduisant à une impregnation forte de la population. Les méthodes d'analyse actuelles reposent sur des instrumentations sophistiquées et onéreuses (chromatographies couplées à des spectromètres de masse à triple quadripôle), en partie réalisées dans l'hexagone, ce qui renchérit les coûts et allonge les délais de rendu des résultats.

Notre objectif était d'identifier un objet moléculaire capable de reconnaître sélectivement la CLD, puis de l'exploiter pour développer un système de détection alternatif, peu coûteux et déployable aux Antilles. Quatre approches ont été explorées :

1. Des aptamères à ARN sélectifs de la CLD ont été recherchés par capture-SELEX, une approche exposant toutes les faces de la cible à la bibliothèque d'oligonucléotides simple brin. Après dix tours de sélection/amplification, les douze séquences d'ARN les plus abondantes ont été étudiées, mais aucune n'a montré d'affinité détectable pour la CLD.

2. La société Hybrigenics Services a mis à disposition sa banque d'anticorps à domaine unique (VHH). Cinq criblages ont été réalisés (phage-display, yeast-display, triple hybride chimique), nécessitant la synthèse préalable d'appâts de type CLD-espaceur-étiquette biologique. Sur les treize variants retenus, les deux meilleurs présentaient des EC50 de quelques dizaines de nanomolaires avec l'appât CLD-

PEG3-biotine, mais aucun n'a reconnu la CLD.

3. L'immunisation de souris avec un immunogène contenant plusieurs motifs CLD a permis de produire six anticorps monoclonaux (mAb) candidats. Une validation par immunochromatographie compétitive à saturation en CLD, puis l'étude de la sélectivité par dosage ELISA compétitif, ont montré qu'un seul mAb reconnaît la CLD, avec un EC50 de 16 μM .

4. Un travail de chimie supramoléculaire et de modélisation a conduit à l'identification de cages moléculaires de type hémicryptophanes, encapsulant la CLD dans l'eau et les solvants organiques. Leur fonctionnalisation par des fluorophores dansyles a permis d'obtenir un système de reconnaissance « on-off » de la CLD et de plusieurs produits de transformation en milieu aqueux (10 % de DMSO), avec des constantes d'association de $3 \cdot 10^5$ à $7 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ selon les dérivés.

A ce stade, les performances de reconnaissance obtenues restent insuffisantes pour une application immédiate mais elles valident déjà plusieurs jalons en vue de développer un système de détection viable.

Mots-clés (5) : chlordécone, aptamère, anticorps monoclonaux, anticorps à domaine unique, chimie supramoléculaire

38-Travaux préliminaires sur le développement d'une méthodologie de *deep learning* capable d'intégrer des données multi-omiques à modalités manquantes via l'utilisation de la distillation de connaissance

M. Savino¹, A. Bastero Anegon², A. Gloaguen¹ and E. Le Floch¹

¹ Mathématiques et Statistiques, CNRGH, CEA-Jacob

² CentraleSupélec

En oncologie et dans d'autres domaines pathologiques, identifier les sous-types de patients à partir de leurs signatures moléculaires, et plus précisément de biomarqueurs génomiques, est essentiel pour mieux caractériser les maladies, développer de nouveaux traitements et mieux adapter les stratégies thérapeutiques. Pour y parvenir, des données peuvent être recueillies chez les patients à partir de sources variées : allant des séquences d'ADN, en passant par l'expression des gènes, jusqu'à la quantification des protéines, qui constituent les données dites omiques. Toutefois, tous les patients ne disposent pas de chaque type de données omiques pour des raisons logistiques, financières ou biologiques. Nous pouvons alors distinguer une table de données dite « complète » dans laquelle les patients présentent l'intégralité des modalités considérées et une table dite « incomplète » où au moins une modalité manque.

S'inspirant d'une méthodologie d'apprentissage profond (ou *deep learning*) existante, nous avons introduit une approche alternative fondée sur ce qu'on appelle « la distillation de connaissances » (ou *knowledge distillation* - KD). Nous entraînons d'abord un grand modèle, appelé « enseignant », en utilisant uniquement la table de données complètes sur les modalités considérées. Ses connaissances sont ensuite distillées, vers plusieurs modèles simples appelés « étudiants », chacun spécifique d'une seule modalité et prenant en entrée les données de tous les patients qui disposent de cette modalité. Les résultats sont ensuite agrégés dans un module d'intégration robuste aux modalités manquantes.

Ainsi, le cadre global, composé de l'enseignant, des étudiants et du module d'intégration, est capable d'exploiter des jeux de données incomplets, aussi bien à l'entraînement qu'à l'inférence. Cette nouvelle méthode a été conçue à l'aide d'autoencodeurs variationnels (VAE) et d'un module d'intégration, plusieurs stratégies sont envisagées, pour l'intégration multi-omique. Elle vise à résoudre une tâche de classification de survie, en utilisant le plus possible les données disponibles. À cette fin, la méthodologie a d'abord été appliquée à une cohorte de cancer du sein issue de The Cancer Genome Atlas, afin de classer les patientes en deux catégories de survie : « courte » et « longue ». Cette cohorte contient des jeux de données incomplets, ce qui la rend particulièrement pertinente pour notre étude.



Ce poster présente la méthodologie ainsi que les premiers résultats d'une comparaison de différentes approches de distillation de connaissances qui en illustrent leurs bénéfices potentiels.

Mots-clés (5) : Apprentissage profond, intégration de données, multi-omiques, modalités manquantes, cancer

39-Coupes de tissus pulmonaire de précision de primates non-humain : un modèle *ex vivo* pour étudier les infections respiratoires

C. Schimmich^{*1}, C. Adapen^{*1}, C. Pimienta¹, J.J. Saez-Pons¹, S. Luccantoni², C. Ludot², Q. Pascal², C. Mayet², T. Naninck², J. Lemaitre³, S. Langlois³, M. Potier³, F. Saint-Cyr³, R. Le-Grand¹ and E. Menu¹

* Ces deux auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail.

¹ LIT, IDMIT, CEA-Jacob,

² L3I, IDMIT, CEA-Jacob

³ ASW, IDMIT, CEA-Jacob

Les infections virales respiratoires aiguës, principalement causées par le virus de la grippe A (IAV), le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) et le virus respiratoire syncytial (VRS), représentent un fardeau sanitaire mondial. Les cultures cellulaires conventionnelles ne permettent pas de reproduire fidèlement les environnements *in vivo*, et il existe un besoin croissant d'alternatives pertinentes qui contribuent également à réduire l'expérimentation animale. Les coupes de tissu pulmonaire de précision (PCLS, pour *precision-cut lung slices*) sont des coupes viables de poumons qui répondent à ce besoin, offrant un modèle *ex vivo* qui préserve l'architecture organotypique pendant plusieurs jours *in vitro*, permettant l'étude détaillée de la dynamique temporelle et des réponses immunitaires locales de l'hôte face aux infections. Nous utilisons des poumons de primates non humains (PNH), particulièrement pertinent en raison des similarités architecturales et immunologiques partagées avec les poumons humains.

Des PCLS de 600 µm d'épaisseur ont été générées à partir de poumons gonflés à l'agarose provenant de macaques cynomolgus. La viabilité a été évaluée à l'aide de tests LDH et d'un marquage Live/Dead suivi d'une imagerie en microscopie confocale. Les PCLS ont été infectées par les souches de VRS A2, d'IAV H1N1, ainsi que par les variants Delta ou Omicron du SARS-CoV-2. Les agents pathogènes et la réponse de l'hôte par ciblage de gène d'intérêts ont été quantifiés par RTqPCR. Des colorations histologiques et des immunomarquages par anticorps ont été réalisés sur des sections de PCLS fixées au formol et incluses en paraffine.

Les PCLS ont permis la réplication de l'ensemble des agents pathogènes testés. L'analyse histologique a permis de déterminer l'organisation tissulaire et a mis en évidence la sénescence ainsi que l'infection.

Les PCLS de PNH permettent de faire le lien entre les études précliniques *in vivo* et les études *in vitro*, constituant un modèle qui préserve le microenvironnement pulmonaire. Ce modèle *ex vivo* est hautement pertinent pour l'étude des maladies respiratoires et contribue au principe des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner). La cryoconservation s'est avérée faisable, avec un maintien de la viabilité et de la sensibilité à l'infection après décongélation, ce qui fait des PCLS un modèle prêt à l'emploi avec un accès rapide pour tester les pathogènes respiratoires dans le cadre de la préparation aux pandémies. En nous appuyant sur notre expertise avec les PCLS de PNH, nous allons prochainement mettre en place des PCLS à partir de poumons humains.

40-Des outils numériques pour l'exploitation des données scientifiques au service de la science

Brice Targat¹, Karl-Stephan Baczkowski¹, Thibault Crouzet¹, Jean-Baptiste Sevestre¹, Wesley Gros¹, Aurélien Marc¹, Cyril Etienne¹, Simon Gosset¹

¹ CEA - DRF/JACOB/IDMIT/LIBI,

BATLab : de la gestion des données à leur exploitation :

L'équipe IBI enrichit progressivement le LIMS « BATLab » d'outils de visualisation et d'export afin de faciliter l'exploration et l'analyse des données directement au sein de l'application.

L'intégration récente de la librairie BasicCharts.js permet ainsi de représenter des données expérimentales (poids, température, NFS, cytométrie, charge virale) ou administratives (demandes d'achat, questionnaires) sous différentes formes graphiques interactives et exportables.

Ces fonctionnalités complètent les outils existants de génération de rapports PDF et d'export au format CSV.

- Différentes figures de line plots, bar plots, pie charts, sunbursts issus de BATLab

En parallèle, l'API sécurisée de BATLab offre un accès contrôlé aux données du LIMS depuis des applications tierces. Initialement développée comme passerelle avec Nexus, un outil de visualisation 3D, elle ouvre désormais la voie à de nouveaux usages statistiques ou bio-informatiques, par exemple croiser sous R ou Shiny des résultats d'analyse avec les métadonnées expérimentales stockées sur BATLab.

- Schéma/carte mentale du fonctionnement de l'API

L'ensemble de ces développements vise à rendre BATLab plus autonome pour la consultation, le suivi, l'échange et la préanalyse des données.

Bio-informatique : des données au résultat :

L'infrastructure IDMIT produit un volume croissant de données nécessitant des analyses spécifiques. Pour répondre à ce besoin, le pôle bio-informatique a été renforcé, permettant à la fois l'analyse de données et le développement d'outils dédiés. Nous présenterons trois travaux récents. Premièrement, l'analyse de signaux EMG enregistrés chez des macaques infectés par Bordetella pertussis a permis de mettre au point un algorithme de détection automatique de la toux. Deuxièmement, une analyse d'expression différentielle de données de bulk RNA-seq a été menée afin d'évaluer l'effet d'un anticorps anti-LILRB1/LILRB2 au cours d'une infection par le SARS-CoV-2. Enfin, nous présentons une application développée pour faciliter l'analyse et la visualisation des résultats de séroneutralisation.

Mots-clés (5) : BATLab, Gestion des données, Visualisation des données, Bio-informatique, Analyse de données

41- Une plateforme microfluidique 3D pour l'évaluation fonctionnelle de thérapies personnalisées : application au ciblage de HLA-G, point de contrôle immunitaire et antigène tumoral

V. Wang, J. Russick, N. Merle, I. Poras, F. Desgrandchamps, J. LeMaout, N. Rouas-Freiss

CEA-DRF, INSTITUT BIOLOGIE FRANCOIS JACOB, SRHI, Hôpital Saint-Louis

L'hétérogénéité et la complexité du cancer nécessitent des modèles capables de reproduire au mieux la physiologie tumorale. Si les sphéroïdes et organoïdes constituent des modèles 3D pertinents, ils reproduisent encore difficilement les interactions dynamiques entre cellules tumorales et immunitaires. Pour répondre à cette limite, nous avons développé une plateforme microfluidique permettant de piéger des modèles tumoraux 3D sous flux contrôlé et de les perfuser avec des cellules immunitaires. Compatible avec l'imagerie en temps réel et des analyses multiparamétriques, cette plateforme permet d'étudier les interactions tumeur-immunité et d'évaluer fonctionnellement des immunothérapies. Notre service possède une expertise de longue date sur HLA-G, une molécule HLA de classe I non classique aux propriétés immunosuppressives, impliquée dans la tolérance fœto-maternelle et très peu exprimée dans les tissus sains adultes. En revanche, HLA-G est exprimée dans de nombreux types tumoraux, où elle contribue à l'échappement immunitaire et constitue à la fois un point de contrôle immunitaire et une cible attractive en tant qu'antigène associé aux tumeurs (TAA). Nous développons dans ce contexte des anticorps bispécifiques associant un bras ciblant HLA-G à un bras engageant un récepteur activateur afin de rediriger les cellules effectrices immunitaires vers les tumeurs exprimant HLA-G. La caractérisation fonctionnelle de ces anticorps repose sur notre plateforme, validée avec des sphéroïdes issus de lignées tumorales et de patients, perfusés avec des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC). L'imagerie longitudinale a révélé des différences de morphologie et de fluorescence tumorale entre les conditions avec PBMC activés et non activés, compatibles avec une activité cytotoxique différentielle. La cytométrie en flux et la microscopie confocale ont également mis en évidence une infiltration immunitaire significative, accompagnée d'une augmentation de l'expression de marqueurs d'activation. Cette approche permet ainsi de caractériser le recrutement des cellules immunitaires et leur activité cytotoxique antitumorale, deux effets fonctionnels attendus de nos anticorps. Dans leur ensemble, ces résultats démontrent la capacité de notre plateforme à reproduire, suivre et caractériser les interactions dynamiques entre cellules tumorales et immunitaires dans un environnement 3D perfusé. L'intégration de modèles tumoraux dérivés de patients pourrait, à terme, permettre d'évaluer individuellement la réponse aux traitements et contribuer à la prédiction personnalisée de la réponse thérapeutique. Au-delà de l'immuno-oncologie, cette plateforme pourrait être adaptée à d'autres situations impliquant des interactions dynamiques entre tissus et système immunitaire, notamment en transplantation pour modéliser les réponses de l'hôte contre le greffon et développer des stratégies thérapeutiques personnalisées.

