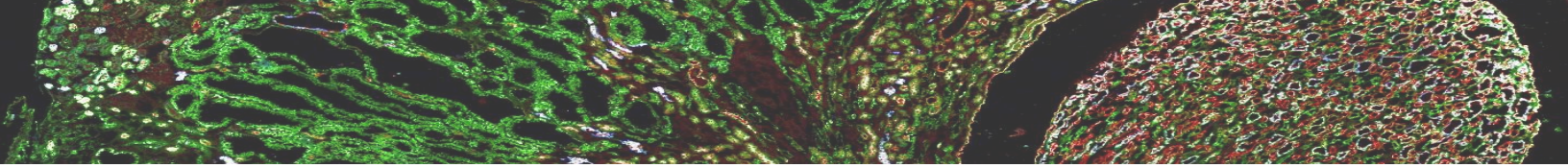


PROGRAMME : 27 NOVEMBRE 2025

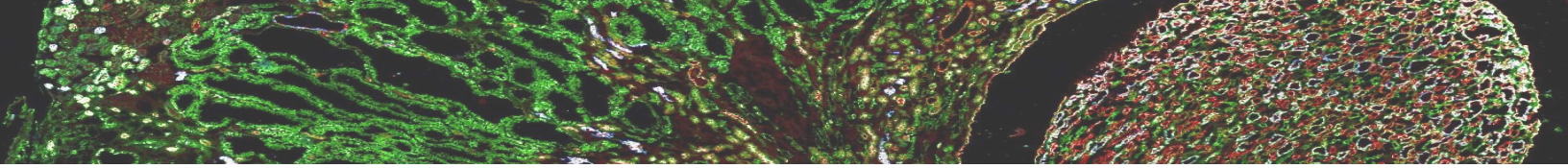
JOURNÉE DE LA STRUCTURE FÉDÉRATIVE DE RECHERCHE SANTÉ LYON-EST 2025

Amphithéâtre Rodolphe et Christophe Mérieux

SFR SANTÉ
LYON-EST



La journée scientifique de la Structure Fédérative de Recherche (SFR) Santé Lyon Est a pour but réunir les doctorant.e.s, post-doctorant.e.s, ingénieur.e.s, chercheurs et chercheuses et personnels de la SFR issus de divers domaines tels que la biologie cellulaire, la génétique et la biologie moléculaire, la cancérologie, les neurosciences, la physiologie ou encore la nutrition. Cet événement est l'occasion de mettre en lumière les dernières avancées scientifiques et cliniques établies au sein des pôles de recherche biomédicale Lyon Est et Lyon Sud à travers de nombreuses communications et conférences scientifiques. Au programme : des présentations de jeunes chercheurs et chercheuses, des posters et des communications de doctorant.e.s et post-doctorant.e.s, un résumé des faits marquants de l'année passée et des retours sur des projets R&D financés par la SFR.



Conférence plénière

De la maladie rénale chronique aux maladies rares phosphocalciques : croiser les regards pour mieux comprendre la physiopathologie

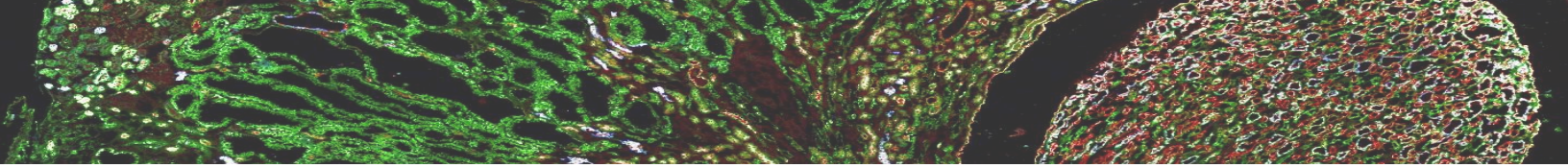


Pr. Bacchetta Justine, MD-PhD

La découverte du facteur de croissance fibroblastique 23 (FGF23) en 2000 a révolutionné la compréhension du métabolisme phosphocalcique, qui a pour objectif d'assurer l'homéostasie de deux ions (calcium et phosphore) par trois hormones (vitamine D, parathormone PTH et FGF23), avec des régulations et des boucles de contre-régulation multiples.

La maladie fréquente associée à une augmentation secondaire du FGF23 (avec hyperphosphatémie) est la maladie rénale chronique (MRC). L'utilisation du modèle MRC a permis de montrer que le FGF23 a des effets opposés à ceux de la vitamine D sur la santé globale, avec notamment des effets systémiques cardiovasculaires, immunitaires, inflammatoires et neuronaux induisant chez les patients avec MRC un excès de morbi-mortalité. Très rapidement, la question s'est posée d'inhiber le FGF23 chez ces patients, mais l'inhibition du FGF23 en situation de MRC stimule la vitamine D, et finalement augmente la mortalité dans les modèles animaux, ce qui a stoppé tout développement clinique ultérieur...

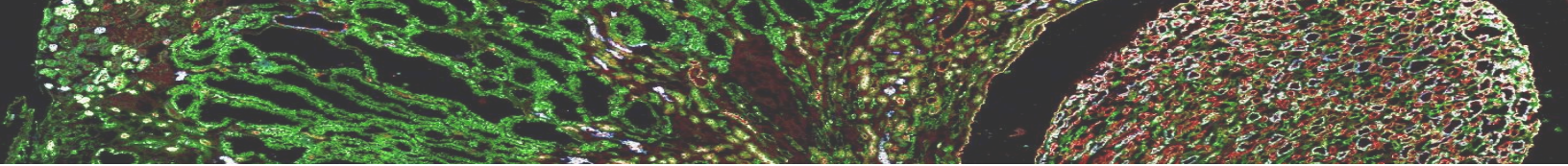
C'est ainsi que l'inhibition du FGF23 par anticorps monoclonal a ensuite été explorée pour une maladie génétique rare avec un excès primaire de FGF23 (avec hypophosphatémie), l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), et ce avec succès puisque l'utilisation du burosumab est autorisée chez l'enfant de plus de 1 an en Europe depuis 2018.



En parallèle de l'amélioration significative de la prise en charge des patients avec XLH, il reste néanmoins de nombreuses inconnues sur la physiopathologie du XLH, une maladie certes phosphocalcique et squelettique, mais également systémique puisque les patients présentent une tendance à l'obésité, aux enthésopathies et à l'hypertension artérielle.

En se servant des données consolidées de physiopathologie du FGF23 en situation de MRC, nous avons émis l'hypothèse que les effets systémiques du FGF23 observés en MRC sont également observés, au moins partiellement, en situation de XLH. Nous avons ainsi montré un profil inflammatoire particulier chez ces patients. En partant de l'observation que l'autotaxine, une enzyme sécrétée avec une activité lysophospholipase D, avait un rôle à la fois dans l'homéostasie osseuse et l'obésité, nous avons émis l'hypothèse que l'autotaxine était dérégulée dans le XLH. Cette hypothèse a été confirmée dans une cohorte clinique, puis confirmée in vitro dans des modèles cellulaires ostéoblastiques. En partant d'une maladie rare, nous décrivons donc une nouvelle cible du FGF23, l'autotaxine, qui est également contrôlée par la vitamine D et la PTH.

En conclusion, ces approches physiopathologiques transposant les connaissances des maladies fréquentes aux maladies rares permettent d'ouvrir la porte à des approches de médecine personnalisée. Pour un médecin prenant en charge des patients avec maladies rares, l'apparition d'une complication inhabituelle doit interpeller, et faire proposer des stratégies de recherche pour comprendre la physiopathologie sous-jacente et éventuellement identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. La validation de tout un modèle animal peut également se baser sur l'observation spécifique d'un « seul patient rare ». La curiosité est souvent un vilain défaut, mais pas en sciences !



PROGRAMME

8h30 - 9h00

Introduction de la journée

9h00 - 10h00

Session Jeunes Chercheurs / Chercheuses

9h00 - 9h15

Le claustrum en tant que chef d'orchestre du traitement hiérarchique dans le réseau cortical

Julien VEZOLI

9h15 - 9h30

Exploiter les facteurs hôtes et viraux associés aux structures induites par le CCHFV pour concevoir des stratégies antivirales

Solène DENOLLY

9h30 - 9h45

Comprendre et cibler les perturbations précoces du couplage calcique entre le RE et les mitochondries dans le foie induites par l'alimentation dans l'obésité et le diabète de type 2

Charlotte SCHOLTES

10h00 - 10h20

Session ma plateforme en 180 secondes

10h00 - 10h04

SEGiCEL

Thomas BOULIN

10h04 - 10h08

PRIMAGE

Marion DIRHEIMER

10h08 - 10h12

P-PAC

Thomas BARRE

10h12 - 10h16

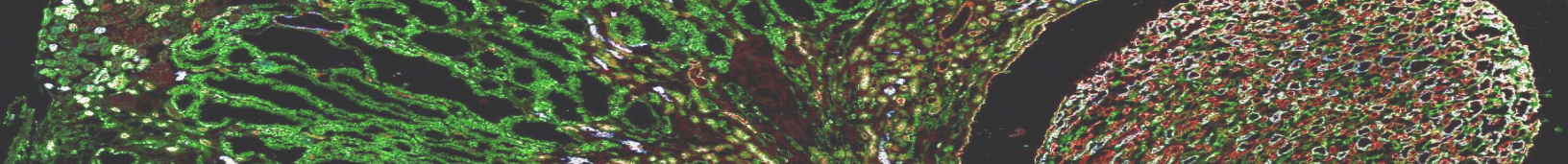
ANIPHY

Emmanuelle GIRARD & Valérie OREA

10h16 - 10h20

ALECS

Jean-Michel VICAT



10h20 - 10h50

Pause café autour des sponsors

10h50 - 11h10

Session Fait Marquant

Utilisation de cellules souches pour transformer le lapin en animal modèle performant

Marielle AFANASSIEFF

11h10 - 12h00

Conférence plénière

De la maladie rénale chronique aux maladies rares phosphocalciques : croiser les regards pour mieux comprendre la physiopathologie

Justine BACCHETTA

12h00 - 13h00

Repas autour des sponsors

13h00 - 14h00

Session posters

14h00 - 15h10

Session Jeunes Chercheurs / Chercheuses

14h00 - 14h15

Mise en évidence de la contribution des cellules musculaires dans le cadre des vaccins à ARNm à base de nanoparticules lipidiques

Mathieu REPELLIN

14h15 - 14h30

Rajeunissement transcriptionnel des noyaux des fibres musculaires âgées grâce à l'accrétion myonucléaire

Anita KNEPPERS

14h30 - 14h45

L'inhibition de HDAC6 améliore l'intégrité musculaire dans des modèles murins de maladies neuromusculaires

Alexis OSSENI

14h45 - 15h00

SmartPatch - Un patch connecté pour analyser la sueur : du laboratoire au terrain

Chloé AYMARD

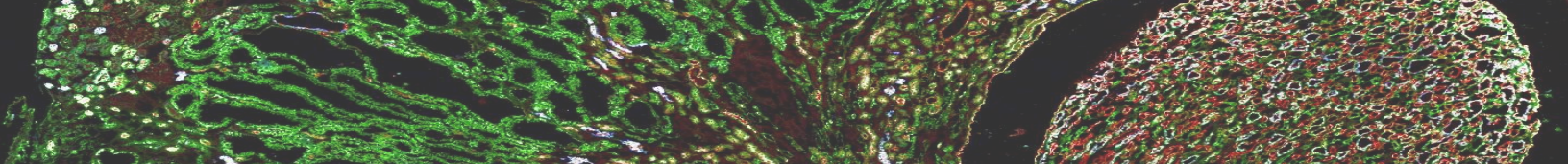
15h10 - 16h10

Session Projets R&D

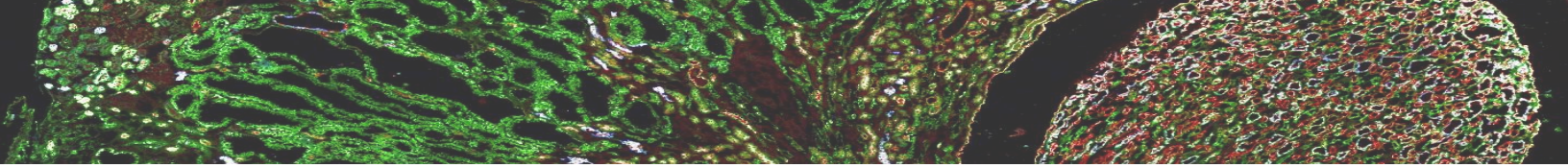
15h10 - 15h25

Microscopie STED : zoom sur les messagers de l'inflammation

Yves GOURIOU



15h25 - 15h40	Développement de l'imagerie intravitale pour l'analyse du tissu musculaire chez la souris Jules GUILLEMAUD
15h40 - 15h55	Plateformes pour l'étude des apports thérapeutiques des ultrasons Maxime LAFOND
15h55 - 16h10	Relier espace et gènes : avancées en transcriptomique spatiale Guillaume MARCY
16h10 - 16h40	<i>Pause café autour des sponsors</i>
16h40 - 17h55	Session communications orales
16h40 - 16h55	Deciphering Netrin-1 Implication in Synovial Sarcoma Nicolas BRAISSAND
16h55 - 17h10	Liens entre restriction alimentaire, néoglucogenèse intestinale et préférence alimentaire dans l'anorexie mentale Adriana DI MAIO
17h10 - 17h25	Le cœur : un modèle de résistance aux métastases Lola GRAIZEAU
17h25 - 17h40	L'induction de la néoglucogenèse intestinale périnatale prévient les désordres métaboliques liés à un régime alimentaire maternel hypercalorique Marina HABIB
17h40-17h55	CRISPR/Cas9-mediated generation of mutant and humanized zebrafish lines for rnu4atac to decipher the pathophysiology of minor spliceosome-deficient microcephalic syndromes Cyril JOVANI
17h55 - 19h00	Clôture, remise des prix et table ronde



Jeunes Chercheurs / Chercheuses :

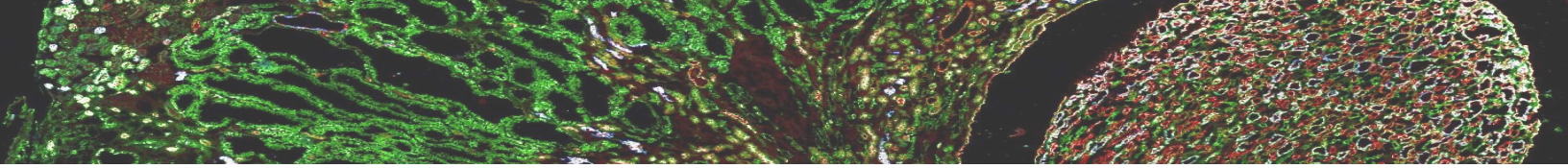
Julien VEZOLI

julien.vezoli@inserm.fr - SBRI Lyon

Le claustrum en tant que chef d'orchestre du traitement hiérarchique dans le réseau cortical

Nous avons pu extraire une signature structurelle et fonctionnelle de la hiérarchie corticale qui définit comment les signaux transmis entre des aires distantes sont intégrés dans le microcircuit local (Vezoli et al., Neuroimage 2021). Dans ce contexte, nous avons démontré que le poids des connexions corticales influence la force des interactions fonctionnelles lors du traitement hiérarchique (Vezoli et al., Neuron 2021). Cependant, les interactions *top-down* (des aires dites de haut niveau vers les aires sensorielles primaires dites de bas niveau) sont moins influencées par le poids des connexions directes que les interactions *bottom-up*. Ce qui suggère que ces interactions *top-down* seraient plus sujettes à une influence venant de structures cérébrales sous-corticales ayant une connectivité étendue sur l'ensemble du cortex. Nous avons récemment démontré (Lei et al., Cell 2025), en combinant transcriptomique et connectomique, que cette structure est le claustrum qui se projette fortement sur l'ensemble du cortex, et qui reçoit des projections de différents modules corticaux correspondant à une expression régionalisée de différents types cellulaires suggérant une spécialisation fonctionnelle. Nous verrons que nos travaux en cours exploitant la théorie des graphes, placent le claustrum en tant que unique *hub* cortical. Je conclurai avec nos perspectives de recherches sur l'exploration du rôle fonctionnel de ces boucles cortico-claustro-corticales.





Solène DENOLLY

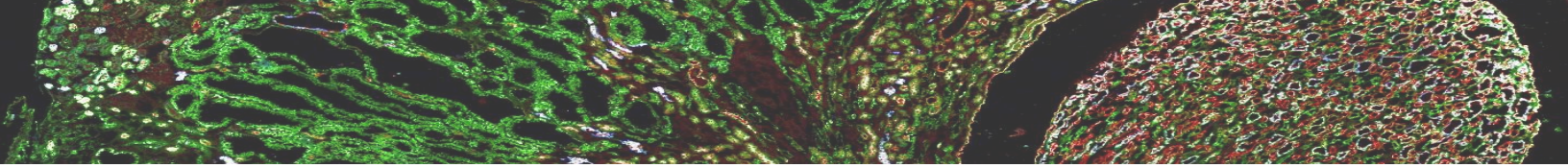
solene.denolly@inserm.fr - CRCL Lyon

Exploiter les facteurs hôtes et viraux associés aux structures induites par le CCHFV pour concevoir des stratégies antivirales

Les risques pour la santé publique associés aux maladies infectieuses virales nouvelles et émergentes sont désormais bien connus. La plupart de ces maladies sont causées par des virus zoonotiques dont les réservoirs/vecteurs sont des animaux, en particulier des arthropodes. Parmi les agents pathogènes transmis par les tiques, le genre *Orthonairovirus* abrite plus de 50 virus répartis en 15 groupes/espèces, dont certains sont hautement pathogènes pour l'homme et les animaux. Parmi eux, le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) est celui qui combine à la fois la plus grande aire de répartition et la plus grande importance médicale, avec plusieurs milliers de cas humains chaque année et un taux de mortalité élevé estimé en moyenne à 30 %, et qui circule chez les tiques et les bovins en France. À ce jour, aucun traitement prophylactique n'a été mis au point contre le CCHFV ni contre d'autres orthonairovirus.

Dans ce contexte, il est crucial et urgent de développer des études fondamentales et translationnelles sur ces agents pathogènes afin de concevoir les premiers traitements prophylactiques et thérapeutiques contre le CCHFV, de comprendre les bases moléculaires de sa transmission interspèces et d'anticiper, et non pas seulement de réagir, à la menace infectieuse.

Ainsi, mon projet propose de découvrir et de caractériser les facteurs hôtes nécessaires au cycle de vie viral du CCHFV, en se concentrant sur les facteurs recrutés dans les « condensats » intracellulaires qui concentrent les protéines virales NP et L, deux protéines clés pour la réplication virale. En combinant l'imagerie et la purification par affinité couplée à la spectrométrie de masse, le projet permettra d'étudier le rôle et les propriétés de ces structures.

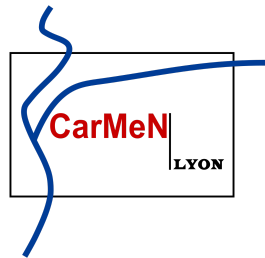


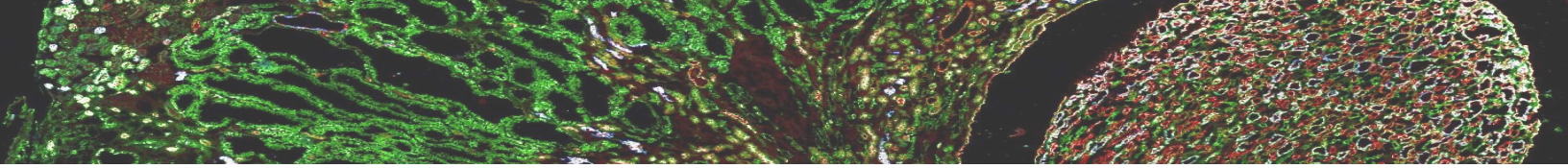
Charlotte SCHOLTES

charlotte.scholtes@inserm.fr - CarMeN Lyon

Comprendre et cibler les perturbations précoces du couplage calcique entre le RE et les mitochondries dans le foie induites par l'alimentation dans l'obésité et le diabète de type 2

La progression rapide du diabète de type 2 et de l'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique, largement liée au développement d'une résistance à l'insuline, notamment au niveau hépatique. Des travaux récents de l'équipe de Jennie Rieusset ont mis en évidence le rôle clé des contacts entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie (MAMs) dans les étapes précoces de la résistance à l'insuline. Nous avons montré que le récepteur nucléaire $ERR\alpha$ régule l'expression de gènes codant pour des protéines des MAMs, mais les mécanismes par lesquels la surnutrition altère ces structures restent mal compris. Nous faisons l'hypothèse que des altérations transcriptionnelles précoces induites par la surnutrition entraînent un dysfonctionnement des MAMs, contribuant ainsi à l'installation de la résistance à l'insuline et à la progression du diabète de type 2. Ce projet vise à identifier ces altérations à l'aide d'approches multi-omiques, à caractériser les voies de régulation impliquées et à valider les mécanismes découverts dans des échantillons hépatiques humains.





Mathieu REPELLIN

mathieu.repellin@univ-lyon1.fr - LAGEPP Lyon

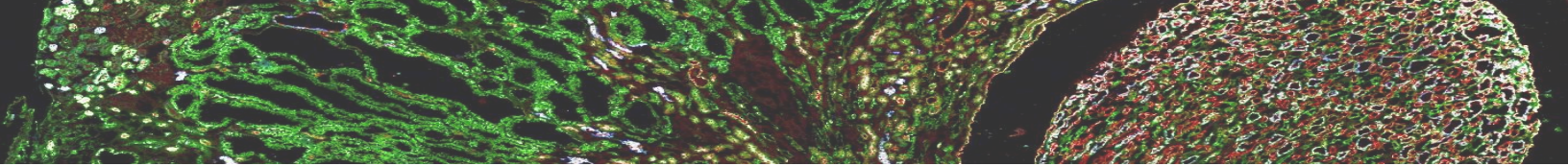
Mise en évidence de la contribution des cellules musculaires dans le cadre des vaccins à ARNm à base de nanoparticules lipidiques

Le succès remarquable des vaccins à ARN messager à base de nanoparticules lipidiques (LNP) durant la pandémie de SARS-CoV-2 a mis en lumière le rôle crucial de cette technologie de pointe comme pierre angulaire de l'innovation vaccinale contemporaine. Les efforts actuels déployés pour améliorer l'efficacité des vaccins à base de ARNm ont suscité un intérêt particulier pour l'optimisation de la conception des nanoparticules afin d'améliorer la transfection des cellules immunitaires. Néanmoins, les mécanismes précis à l'origine des réponses immunitaires, notamment l'identité cellulaire et leurs états d'activation au sein des tissus immunitaires et locaux, demeurent encore partiellement élucidés et dépendent étroitement de la composition du système.

Dans ce contexte, notre étude met en évidence le rôle actif des cellules musculaires dans la vaccination à ARNm à base de LNP, révélant une transfection efficace de ces cellules après administration de notre formulation lipidique, ainsi qu'une réponse immunitaire adaptative robuste, caractérisée par une forte immunité humorale et cellulaire.

LAGEPP

Laboratoire
d'automatique,
de génie des procédés,
et de génie pharmaceutique.



Anita KNEPPERS

anna.kneppers@univ-lyon1.fr - Institut NeuroMyoGène (PGNM) Lyon

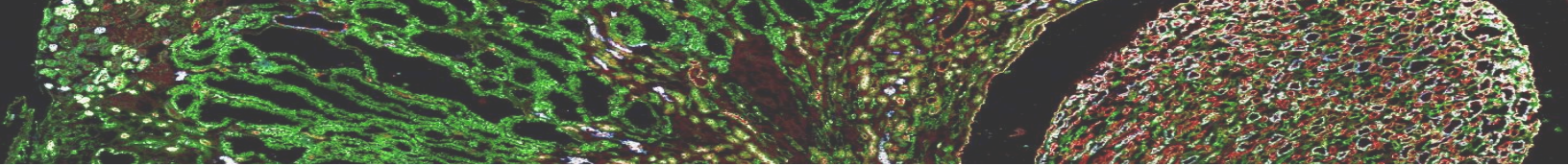
Rajeunissement transcriptionnel des noyaux des fibres musculaires âgées grâce à l'accrétion myonucléaire (R. Mounier et L. Giordani)

Dans les muscles sarcopéniques, les altérations moléculaires telles que la régulation, la baisse des ribosomes et des ontologies traductionnelles s'apparentent à une perte d'échelle entre la taille des cellules et la synthèse d'ARNm et de protéines lorsque l'ADN devient un facteur limitant. Une telle perte d'échelle peut contribuer à la progression de la sarcopénie par l'induction de la sénescence des fibres musculaires. Nous émettons donc l'hypothèse que l'accrétion myonucléaire (c'est-à-dire la fusion des cellules souches musculaires (MuSC) avec les fibres musculaires) contribue au rajeunissement des muscles âgés en corrigeant l'échelle entre la taille des cellules et la synthèse d'ARNm et de protéines, ce qui entraîne une normalisation du programme transcriptionnel des fibres musculaires et potentiellement un renversement de la sénescence des fibres musculaires.

Afin de distinguer le profil transcriptionnel des « nouveaux » myonucléi de celui des myonucléi préexistants, et de mesurer leurs profils transcriptionnels au cours d'une même série, nous avons réalisé un séquençage snRNAseq sur les muscles fléchisseurs plantaires de jeunes souris (2 mois) et âgées (24 mois et plus) Pax7CreERT2;B6.Cg-Gt(ROSA)26Sortm9(CAG-tdTomato)Hze/J(Pax7-TdTomato) exposés au tamoxifène pour induire l'expression de l'ARNm TdTomato spécifique des MuSC dépendante de la recombinaison, et soumis à une semaine de stimulation électrique neuromusculaire (NMES) pour provoquer l'accrétion myonucléaire. Les noyaux isolés ont été enrichis en myonucléi par tri cellulaire activé par fluorescence pour PCM1.

Le snRNAseq a révélé tous les clusters myonucléaires connus auparavant dans des proportions reflétant la composition des types de fibres basée sur le sous-type MyHC des muscles fléchisseurs plantaires traités par NMES, ainsi qu'un cluster inconnu. Il est important de noter que l'expression de TdTomato a été détectée par snRNAseq, ce qui confirme l'identification de nouveaux myonuclei TdTomato+ dérivés de MuSC et démontre que ces noyaux ne forment pas un cluster unique. L'analyse des processus soutenus par les myonuclei TdTomato+ chez les jeunes souris démontre un enrichissement des ontologies génétiques impliquées, par exemple, dans le développement des structures musculaires et anatomiques et l'assemblage des myofibrilles, les processus basés sur les filaments d'actine et le développement des cellules musculaires. Les processus transcriptionnels soutenus par les myonuclei TdTomato+ chez les souris âgées font actuellement l'objet d'une étude.

Ensemble, nos données valident une nouvelle approche pour étudier la contribution transcriptionnelle de différentes sous-populations myonucléaires dans un seul cycle snRNAseq. De plus, cela démontre que les « nouveaux » myonucléi dérivés des MuSC ne forment pas une sous-population myonucléaire distincte, mais contribuent à un profil transcriptionnel distinct qui pourrait favoriser le rajeunissement des muscles vieillissants.



English version bellow

Transcriptional rejuvenation of aged myofiber nuclei through myonuclear accretion (R. Mounier et L. Giordani)

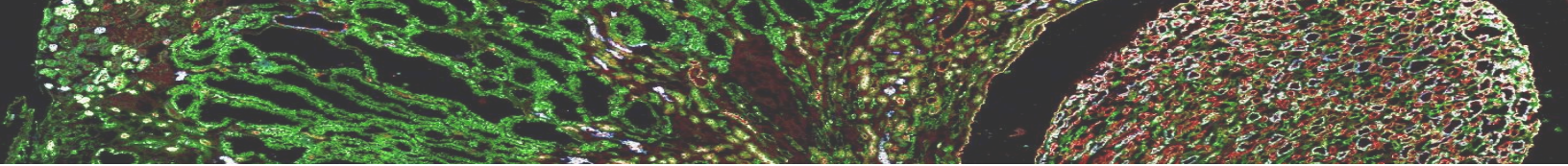
In sarcopenic muscle, molecular alterations such as the downregulation of ribosome and translational ontologies resemble a loss of scaling between cell size, and mRNA and protein synthesis when DNA becomes rate-limiting. Such a loss of scaling may contribute to the progression of sarcopenia through the induction of myofiber senescence. We therefore hypothesize that myonuclear accretion (i.e., muscle stem cell (MuSC) to myofiber fusion) contributes to aged muscle rejuvenation by correcting the scaling between cell size and mRNA and protein synthesis, resulting in a normalization of the myofibers' transcriptional program, and potentially a reversal of myofiber senescence.

To distinguish the transcriptional profile of 'new' from pre-existing myonuclei, and measure their transcriptional profiles in the same run, we performed snRNAseq on plantar flexor muscles from young (2-month-old) and aged (>24-month-old) Pax7CreERT2:B6.Cg-Gt(ROSA)26Sortm9(CAG-tdTomato)Hze/J (Pax7-TdTomato) mice, exposed to Tamoxifen to induce recombination-dependent MuSC-specific TdTomato mRNA expression, and subjected to 1 week of neuromuscular electrical stimulation (NMES) to invoke myonuclear accretion. Isolated nuclei were enriched for myonuclei by fluorescence-activated cell sorting for PCM1.

snRNAseq revealed all previously known myonuclear clusters in ratio's reflecting the MyHC subtype-based fiber type composition of the NMES-treated plantar flexor muscles, as well as an unknown cluster. Importantly, TdTomato expression was detected by snRNAseq, supporting the identification of new MuSC-derived TdTomato⁺ myonuclei, and demonstrating that these nuclei do not form a unique cluster. Analysis of the processes supported by TdTomato⁺ myonuclei in young mice demonstrates enrichment of Gene Ontologies involved in e.g., muscle and anatomical structure development and myofibril assembly, Actin filament-based processes, and muscle cell development. The transcriptional processes supported by TdTomato⁺ myonuclei in aged mice are currently under investigation.

Together, our data validates a new approach to address the transcriptional contribution of different myonuclear subpopulations in a single snRNAseq run. Moreover, this demonstrates that 'new' MuSCs-derived myonuclei do not form a distinct myonuclear subpopulation, but do contribute to a distinct transcriptional profile that may support the rejuvenation of aged muscle.





Alexis OSSENI

alexis.osseni@univ-lyon1.fr - Institut NeuroMyoGène (PGNM) Lyon

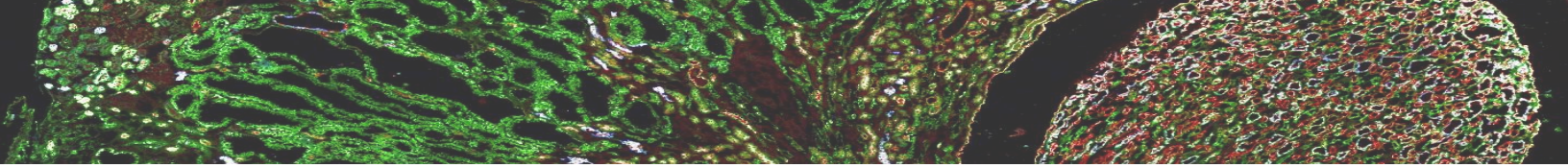
L'inhibition de HDAC6 améliore l'intégrité musculaire dans des modèles murins de maladies neuromusculaires

La myopathie de Duchenne (DMD) est la plus fréquente des maladies rares. L'absence de la dystrophine qui est à l'origine de la DMD, perturbe le complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine, ce qui entraîne une fragilité et une atrophie des fibres musculaires. En travaillant sur une histone désacétylase cytoplasmique (HDAC6), j'ai montré que cette enzyme a un rôle important dans la distribution des récepteurs de l'acétylcholine et est au centre de l'atrophie musculaire.

En effet, les inhibiteurs sélectifs de HDAC6 dans le modèle murin de la DMD améliorent la force musculaire. Ces inhibiteurs restaurent aussi l'organisation des microtubules, de la jonction neuromusculaire, et protègent contre l'atrophie et la fibrose musculaires. De façon inattendue, nous avons constaté que les effets bénéfiques de l'inhibition de HDAC6 régulent la signalisation du TGF- β . De plus, basé sur la pertinence thérapeutique des inhibiteurs de HDAC6, une série d'expériences supplémentaires a été réalisée dans le modèle murin de l'amyotrophie spinale.

Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes impliqués dans le développement des cellules musculaires, tout en révélant le potentiel thérapeutique du ciblage de HDAC6 pour le traitement des maladies neuromusculaires. Par conséquent, l'inhibition de HDAC6 par des agents pharmacologiques représente une cible thérapeutique prometteuse, offrant donc de nombreux avantages, notamment un impact sur l'ensemble des muscles et des bénéfices pour tous les patients, quels que soient les sites de mutations.





Chloé AYMARD

chloe.aymard@univ-grenoble-alpes.fr - TIMC Grenoble

SmartPatch - Un patch connecté pour analyser la sueur : du laboratoire au terrain

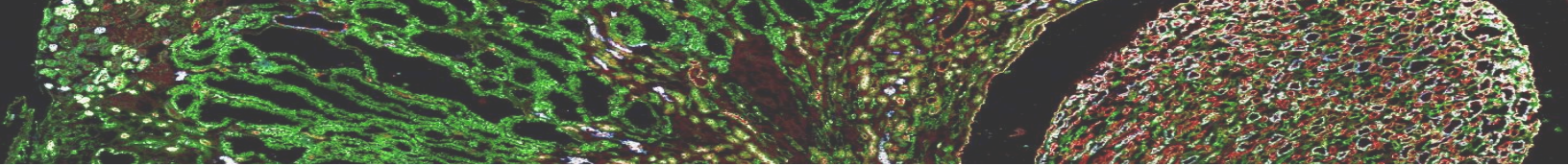
La sueur humaine recèle de nombreuses informations sur notre état de santé, notre métabolisme et notre performance physique. Pourtant, elle reste un fluide biologique encore peu exploité dans le suivi non-invasif des individus. Dans ce contexte, le projet SmartPatch vise à développer un patch connecté capable de mesurer en temps réel, à la surface de la peau, différents marqueurs clés de la sueur comme le glucose, le lactate, certains acides aminés, le pH et la température.

Conçu pour être simple, confortable et utilisable aussi bien par les sportifs de haut niveau que par le grand public, notre dispositif permet de suivre l'évolution de ces biomarqueurs pendant l'activité physique ou dans la vie quotidienne. Les données collectées via le patch sont transmises vers une application mobile afin de fournir un retour personnalisé, pour optimiser l'entraînement, prévenir les risques de blessures ou encore mieux comprendre son métabolisme au quotidien.

Ce projet, à l'interface de la bioélectrochimie, de la microélectronique et des sciences du sport, propose une nouvelle voie vers le suivi de la santé en temps réel, accessible à tous, et ouvre des perspectives pour la recherche clinique, la prévention et la personnalisation de la santé.

Afin d'assurer le transfert de cette innovation au-delà du laboratoire et sa diffusion la plus large possible, le projet SmartPatch est valorisé par l'ouverture prochaine d'une startup dédiée. Cette structure permettra d'accélérer le développement industriel de la technologie, d'amorcer la mise sur le marché et de tisser des partenariats solides avec les acteurs du sport, de la santé connectée et de la recherche.





Ma plateforme en 180 secondes

SEGiCel - Thomas BOULIN

Édition du génome et transgénèse chez le nématode *C. elegans*

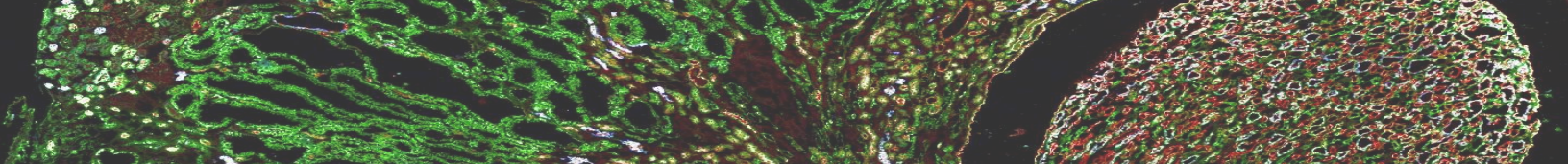
Le Service d'édition génétique de *C. elegans* (SEGiCel) est une plateforme dédiée à la communauté scientifique française située sur le site de la Faculté de Médecine, Lyon Est. La mission de la plateforme est de fournir aux chercheurs une expertise de pointe en ingénierie du génome et en transgénèse additive, tant pour des projets de recherche fondamentale que pour des études précliniques. SEGiCel accélère et facilite ainsi la mise en œuvre de projets scientifiques par des équipes françaises, tout en minimisant les coûts. En 2024, SEGiCel a reçu le label IBiSA et a intégré l'infrastructure de recherche Celphedia.

PRIMAGE - Marion DIRHEIMER

La plateforme Primage a pour mission d'accueillir des primates dans le cadre de recherches utilisant de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle propose un hébergement spécifique en adéquation avec la réglementation en vigueur ainsi que des espaces pour la réalisation des projets.

La plateforme bénéficie du cadre d'un établissement agréé et est intégrée dans l'activité de sa structure chargée du bien-être des animaux. Elle bénéficie ainsi des conseils et du suivi de personnels travaillant en permanence avec les macaques (animaliers, vétérinaire, techniciens). En plus de l'hébergement des animaux, Primage vous accompagne aussi dans l'avant, le pendant et l'après-projet et reste en contact avec les animaux même après leur retraite !

Les recherches menées à Primage s'intéressent aux fonctions cognitives complexes propres aux primates. Dans ce cadre, le macaque reste un modèle indispensable. Il est entraîné à réaliser des tâches complexes sur ordinateur dans l'IRM. Ces études permettent de produire un savoir scientifique sur lequel repose notre compréhension des êtres vivants. Ce savoir permet le développement de recherches translationnelles dont le but est de trouver de nouveaux traitements pour des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les troubles de l'attention chez l'enfant...



P-PAC - Thomas BARRE

La plateforme P-PAC est dédiée à l'expérimentation animale (souris et rats) et installée au sein du Centre Léon Bérard (CLB) et du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL).

Elle est accessible aux équipes de recherche du CRCL et cliniques du CLB tout en offrant des espaces et des services pour les laboratoires académiques, privés et industrielles.

P-PAC génère des modèles de cancer animaux aussi proches que possible de ceux de l'homme, afin d'étudier la biologie des tumeurs et de tester des approches thérapeutiques nouvelles :

- Modèles de xénogreffe dérivée de cellules : CDX
- Modèle de xénogreffe dérivée de patient : PDX
- Modèles de souris transgéniques présentant une prédisposition à des cancers (Genetically Engineered Mouse : GEM)

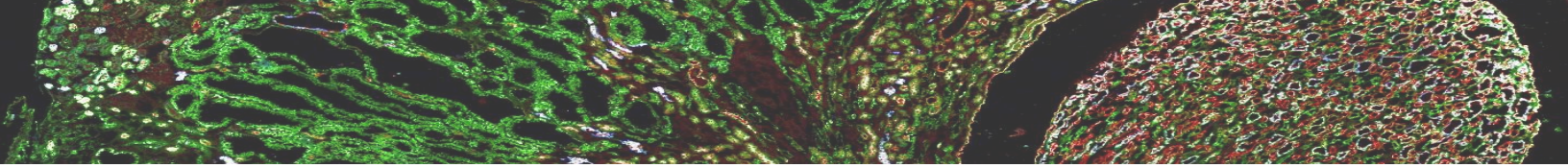
P-PPAC dispose d'un service d'imagerie préclinique in vivo varié en comprenant des imageurs par bioluminescence mais aussi par fluorescence en NIR I et NIR II sur des systèmes ouverts ou fermés ainsi que des appareils d'échographie et scanner X à haute résolution. Ses outils de haute technologie permettent un suivi longitudinal non invasif, l'exploration anatomique et la pharmacodistribution couvrant ainsi différentes thématiques de recherche en plus du cancer

ANIPHY - Emmanuelle GIRARD

ANIPHY, plateforme dédiée au phénotypage des rongeurs

ANIPHY propose des caractérisations phénotypiques sur le modèle rongeur, en respect avec la réglementation en vigueur :

- Aide à la rédaction de Demande d'Autorisation de Projet (DAP)
- Hébergement d'animaux en zone conventionnelle
- Explorations in vivo
- Microchirurgie
- Explorations ex vivo
- Prélèvements de sang et/ou de tissus
- Remise des données et du rapport



ALECS - Jean-Michel VICAT

Plateforme animale ALECS : de la congélation à la reviviscence de souris transgéniques utilisées en expérimentation animale.

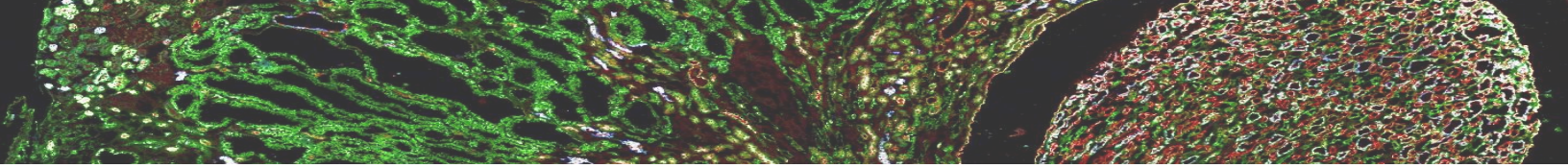
ALECS est une animalerie dédiée à l'élevage et l'expérimentation et comporte un service de cryoconservation et reviviscence de lignées transgéniques (<https://sfrsantelyonest.univ-lyon1.fr/plateformes/alecs-spf/>).

Elle est rattachée à la Structure Fédérative de Recherche (SFR) Santé Lyon-Est qui regroupe les principaux laboratoires en biologie et santé du pôle est lyonnais.

Localisé sur le site de la Faculté de Médecine Laennec, ALECS est composé d'un service d'élevage de souris transgéniques au statut SPF et un service d'élevage et d'expérimentation au statut conventionnel. Le fonctionnement de la plateforme et le suivi du bien-être animal sont assurés par 8 personnels techniques, statutaires ou en CDD.

Le service SPF propose la gestion de l'élevage de lignées de souris transgéniques. Depuis une dizaine d'années, ce service a acquis de solides connaissances et pratiques des techniques d'ingénierie reproductive d'embryologie murine, permettant d'assurer un service de cryopréservation de sperme et/ou d'embryons, de « décontamination » et de reviviscence de lignées murines, grâce aux techniques de fécondation in vitro et de réimplantation par transfert d'embryons.

Le service conventionnel propose la gestion de l'élevage de lignées de souris transgéniques et de rats, ainsi que l'aide à l'expérimentation et au tutorat. Une structure du suivi du bien-être animal est en appui pour conseiller les responsables de projets, l'équipe de zootechniciens et les expérimentateurs, permettant l'application de la règle des 3R grâce à une gestion contrôlée des productions d'animaux, des propositions régulières de raffinement de procédure et l'implication de la vétérinaire référente.

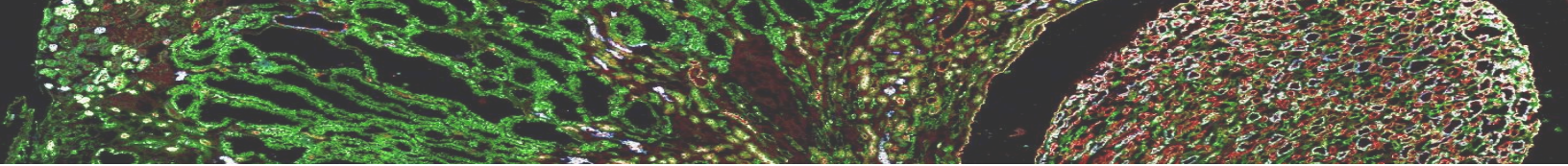


Projets R&D

Yves GOURIOU

Microscopie STED : zoom sur les messagers de l'inflammation

En microscopie confocale, la résolution est limitée par la diffraction de la lumière, ce qui signifie que deux objets situés à une distance inférieure à la limite de diffraction ne peuvent pas être résolus en tant qu'entités distinctes. En revanche, la microscopie STED utilise un faisceau de déplétion pour réduire la taille de la zone de fluorescence excitée, ce qui permet de résoudre des détails plus fins. La limite de résolution théorique en microscopie confocale est d'environ 200 à 300 nanomètres, tandis qu'en microscopie STED, elle peut atteindre quelques dizaines de nanomètres. Le projet de recherche a consisté à cibler des couples de protéines dans deux modèles cellulaires afin de valider l'ensemble de la procédure de marquage et d'imagerie STED sur le système Abberior STED Facility (CIQLE, Lyon). L'objectif du projet de recherche est de localiser les deux protéines cibles (DNER et NOTCH) sur cellules souches adipocytaires d'origine mésenchymateuse issues de sujet obèse (CSAob) et des lymphocytes Th17 (Assia Eljaafari, équipe DO-IT Lyon Sud). Au cours de l'obésité, le tissu adipeux est progressivement infiltré par des cellules immunitaires inflammatoires dont les lymphocytes Th17. Nous souhaitons démontrer l'implication de DNER un ligand non-canonique de la voie NOTCH et du récepteur NOTCH dans un modèle d'inflammation médié par les cellules souches adipocytaires d'origine mésenchymateuse issues de sujet obèse (CSAob) et conduisant à l'activation de lymphocytes Th17. Notre hypothèse est que DNER exprimé par les CSA-ob, interagirait avec un des récepteurs de NOTCH présents sur les lymphocytes Th17 et activerait sa voie de signalisation. Des travaux préliminaires à l'aide de siRNA de DNER, ou d'inhibiteur du clivage de NOTCH ont permis de conforter notre hypothèse. Mais pour la valider, l'utilisation de la microscopie STED permettrait de démontrer à haute résolution la proximité de DNER avec NOTCH sur le plan membranaire, ainsi que la translocation de la partie clivée de NOTCH dans le noyau. Enfin cette technique nous permettrait également de potentiellement identifier le récepteur de NOTCH spécifiquement impliqué : NOTCH1 ou 2.



Jules GUILLEMAUD

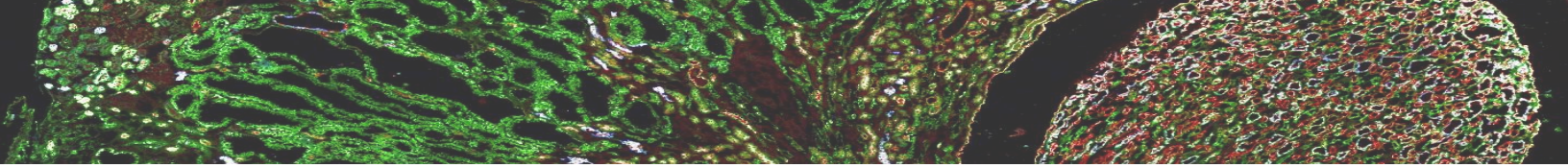
Développement de l'imagerie intravitale pour l'analyse du tissu musculaire chez la souris

Dans le cadre de ma thèse, j'étudie l'impact des macrophages au cours de la régénération musculaire dans des conditions physiologiques. La régénération musculaire étant un processus dynamique, l'imagerie intravitale serait la technique d'imagerie idéale afin de suivre la migration des macrophages au sein du tissu lors de la régénération musculaire. Pour cela nous utilisons des souris transgéniques dans lesquelles les macrophages sont génétiquement marqués par un fluorochrome endogène (GFP ou Tomato).

L'imagerie intravitale est une technique d'imagerie photonique permettant l'acquisition d'images de tissus chez des animaux vivants. Elle peut être réalisée sur des animaux vigiles ou anesthésiés, et offre la possibilité de suivre des processus biologiques complexes dans des conditions proches de la physiologie normale. Divers types de microscopes peuvent être utilisés, mais la microscopie confocale et la microscopie multiphotonique sont les plus couramment employées. La mise en œuvre de cette technique nécessite une préparation minutieuse de l'animal, pouvant inclure des interventions chirurgicales et la pose de fenêtres d'observation sur la zone d'intérêt.

La mise au point de l'imagerie intravitale sur souris anesthésiées requiert plusieurs étapes de développement et de tests afin d'optimiser les expérimentations. Nous avons commencé par travailler sur des tissus musculaires fraîchement prélevés chez la souris, afin d'évaluer les performances du microscope: profondeur d'imagerie, durée de fluorescence avant photoblanchiment, et limites optiques. Par la suite, nous avons conçu et imprimé en 3D différentes pièces permettant de fixer une lamelle de verre au plus près du muscle gastrocnémien, où se trouve la zone à imager. Le développement de ces pièces sont indispensable pour la normalisation du protocole. Enfin, nous avons réalisé des essais sur des animaux vivants anesthésiés, selon les mêmes paramètres testés sur tissus ex vivo.

A l'issue de ces développements méthodologiques, nous avons réalisé des acquisitions in vivo sur le muscle en régénération de souris anesthésiées, permettant la réalisation de suivis en direct (live imaging) et de z-stacks du muscle sur une durée de trois heures, sans photoblanchiment notable et tout en maintenant une température corporelle stable chez l'animal. De plus, nous avons réalisé un suivi sur des macrophages lors de la régénération musculaire. Dans le futur, nous envisageons des acquisitions de z-stacks en direct afin de suivre le déplacement des macrophages lors de la régénération musculaire en trois dimensions.



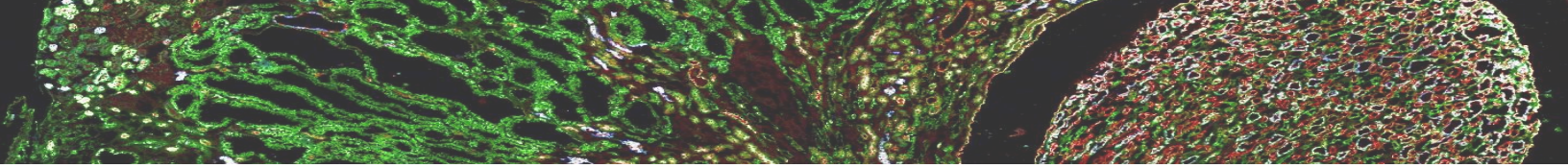
Maxime LAFOND

Plateformes pour l'étude des apports thérapeutiques des ultrasons

Les ultrasons représentent un agent physique à fort potentiel lorsqu'ils sont combinés à des approches thérapeutiques classiques, via différents mécanismes tels que la cavitation (création et oscillation de bulles) ou l'hyperthermie.

Dans le cadre d'un projet financé par la SFR Santé Lyon-Est, nous avons développé une plateforme visant l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par la combinaison d'ultrasons et de microbulles d'agent de contraste. Le suivi de la diffusion par tomographie par émission de positons n'a toutefois pas mis en évidence d'augmentation significative de la perméabilité de la BHE après exposition ultrasonore.

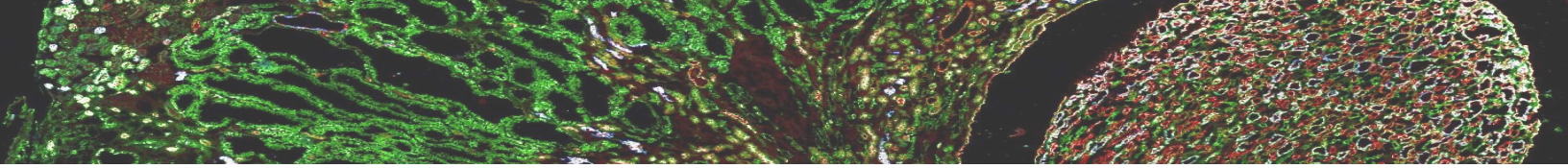
Nous présentons néanmoins deux plateformes ultrasonores disponibles sur les sites lyonnais, utilisables en collaboration ou reproductibles dans d'autres laboratoires. La première permet de générer une cavitation contrôlée dans des tubes Eppendorf et a montré des résultats prometteurs pour la transfection de cellules tumorales et d'érythrocytes, ainsi que pour la modulation mécanique de cocultures sphéroïdes. La seconde plateforme est dédiée à l'exposition in vivo, avec des modalités variées (ablation mécanique ou thermique, cavitation non destructive) permettant d'étudier la potentialisation de drogues et la modulation de l'environnement immunitaire.



Guillaume MARCY

Relier espace et gènes : avancées en transcriptomique spatiale

La transcriptomique spatiale permet d'étudier l'expression des gènes dans leur contexte tissulaire natif, en reliant les données moléculaires à la structure histologique. Cette approche révèle comment différents types cellulaires et programmes moléculaires s'organisent dans l'espace, améliorant notre compréhension de la fonction et de la pathologie des tissus. Parmi les technologies récentes, Stereo-seq offre une résolution spatiale sous-cellulaire et est ainsi un outil puissant pour la génomique spatiale à haute définition. Cette technologie est disponible à la plateforme de génomique ProfileXpert de la SFR Lyon-EST.



Fait Marquant

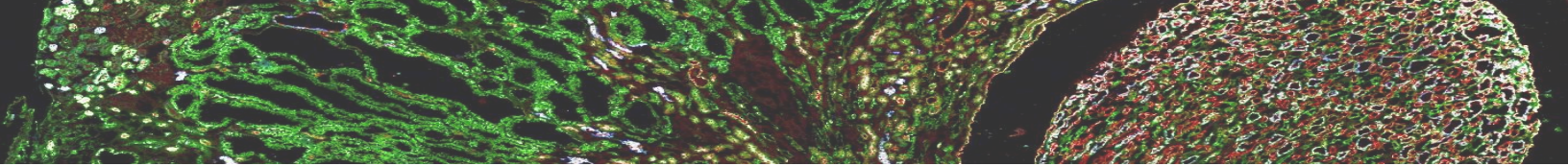
Utilisation des cellules souches pour transformer le lapin en animal modèle performant

Hong-Thu Pham, Florence Perold, Yannicke Pijoff, Pierre Savatier, Nathalie Beaujean & **Marielle AFANASSIEFF**

Univ Lyon, Université Lyon 1, INSERM, Stem Cell and Brain Research Institute U1208, INRAE USC 1361, Plate-forme PrimaStem, F-69500 Bron, France

Les cellules souches pluripotentes (PSC) sont utilisées depuis longtemps pour produire des souris transgéniques grâce à la capacité de ces cellules à produire tous les types de cellules d'un organisme adulte, y compris les cellules germinales. Ainsi, injectées dans des embryons receveurs, ces cellules sont capables de se développer et d'engendrer des chimères somatiques et germinales, pouvant transmettre leur ADN à leur descendance. Cependant, à l'exception du rat, cette approche n'a jamais pu être appliquée avec succès à d'autres mammifères, bien que les rongeurs ne soient pas adaptés à l'étude de toutes les maladies humaines. Nous venons de franchir une étape décisive en obtenant pour la première fois ce résultat chez un animal non-rongeur, à savoir le lapin, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives notamment pour l'étude de maladies humaines complexes. Pour cela, nous avons utilisé des cellules souches pluripotentes induites (iPSC), obtenues classiquement par reprogrammation de fibroblastes adultes de lapin à l'aide des facteurs de S. Yamanaka (*OCT4*, *SOX2*, *KLF4* et *cMYC*), puis modifiées par l'introduction de trois gènes supplémentaires, à savoir *KLF2*, *ERAS* et *PRMT6*, permettant une colonisation efficace des embryons.

Ces 3 gènes clés permettent de reprogrammer les cellules iPSC de lapin vers l'état dit « naïf » de pluripotence (stade très précoce du développement), plus propice que l'état « amorcé » de pluripotence (stade plus tardif) pour l'intégration embryonnaire et pour la colonisation des tissus au cours du développement. Les embryons chimériques obtenus peuvent se développer en fœtus et en lapereaux, les cellules iPSC contribuant jusqu'à 100 % à la formation de certains organes, notamment le cœur, le pancréas, la peau ou les ovaires. Les lapereaux issus de ces embryons se sont développés normalement et une fois à l'âge adulte, deux lapines en bonne santé ont pu transmettre l'ADN modifié des cellules iPSC à leur descendance, montrant ainsi un chimérisme germinale fonctionnel. Ce résultat est attribué au choix des 3 gènes clés, qui jouent un rôle déterminant dans le maintien de l'état "naïf" des cellules iPSC : *KLF2* contrôle l'expression de gènes impliqués dans le cycle cellulaire, *ERAS* renforce la signalisation favorisant le caractère naïf des cellules et *PRMT6* module l'épigénome pour stabiliser cet état. Ensemble, ils ont donc permis de lever le verrou qui empêchait jusque-là la contribution germinale des iPSC chez le lapin.



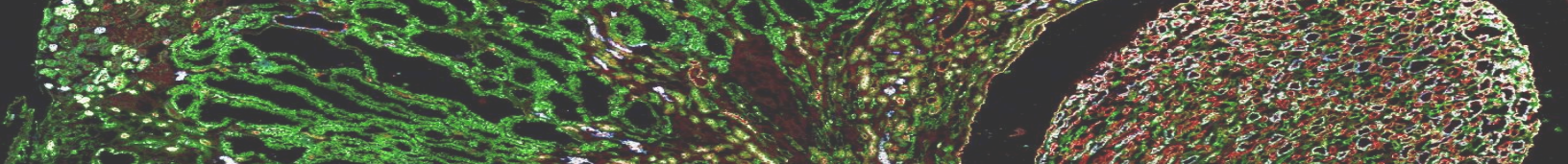
Communications orales

Nicolas Braissand	-p24-	N°1
Adriana Di Maio	-p25-	N°2
Lola Graizeau	-p26-	N°3
Marina Habib	-p27-	N°4
Cyril Jovani	-p28-	N°5

↓ Votez pour la meilleure communication orale ↓



<https://www.balotilo.org/c/CJQLfkvP6QAvrVFjhxRt/enroll>



PRÉSENTATION n°1 :

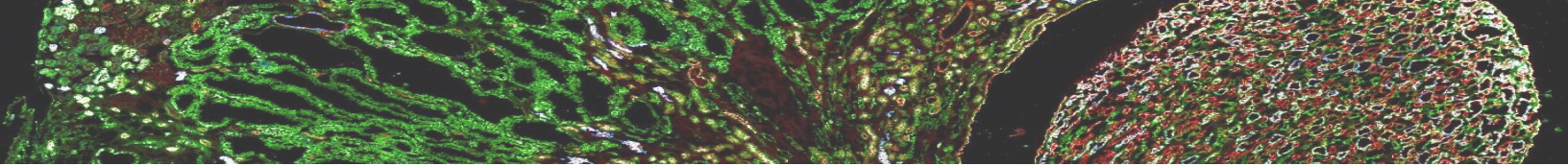
Deciphering Netrin-1 Implication in Synovial Sarcoma

Nicolas Braissand^{1,2}, Camille Victoor³, Cyril Dégletagne¹, Hector Hernandez- Vargas⁴, David Goldschneider³, Sarah Mccollum⁵, Alexandra Meurgey¹, Armelle Dufresne¹, Julien Bollard¹, Jean-Yves Blay⁶, Franck Tirode¹, Cyrus Rouhani¹, Florie Reynaud¹, Céline Delloye¹, Kevin Jones⁵, Frédéric Hollande², Benjamin Ducarouge³, Patrick Mehlen^{1,3}, Agnès Bernet^{1,3}

1 : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - 28, rue Laennec - 69373 Lyon - France ; 2 : University of Melbourne - Parkville VIC 3010 - Australie ; 3 : Netris Pharma - 28, rue Laennec - 69373 Lyon - France ; 4 : Genomics Consulting ; 5 : University of Utah - 201 Presidents Cir, Salt Lake City, UT 84112 - États-Unis ; 6 : Centre Léon Bérard - CLB Centre Léon Bérard - 28, rue Laennec 69373 LYON Cedex 08 - France

Netrin-1 (Ntn-1) is a laminin-related protein initially identified for its role in axon guidance during development. However, it is now established that this protein is involved in other various cellular processes when bound to its receptors by triggering an intracellular signaling. Importantly, while Ntn-1 is almost completely lost in healthy adult tissues, it is overexpressed in multiple tumor indications, interacting with dependence receptors such as Deleted in Colorectal Cancer (DCC), Neogenin-1, and the UNC5 family to promote cell survival and escape apoptosis. Our study highlighted a mechanism by which Ntn-1 is re-expressed in a rare subtype of sarcomas, synovial sarcoma (SS), that is characterized by the pathognomic and oncogenic fusion protein SS18::SSX. In this malignancy, the unique expression of SS18::SSX can drive important epigenetic events and lead to cellular transformation through the modulation of its transcriptional landscape. Here, we show that, through an epigenetic regulation, Ntn-1 expression is directly induced by the fusion protein SS18::SSX, both in SS patient-derived cell lines as well as in a new *in vitro* model of immortalized myoblasts transduced with SS18::SSX. Moreover, we have demonstrated that Ntn-1 is associated with a bad prognosis in SS patients and that an anti-Ntn-1 antibody (NP137) treatment could efficiently reduce tumor progression and metastasis *in vivo*, in both a genetically engineered SS mouse model and an avian embryo model. This treatment is currently tested in several clinical trials focusing on solid tumors but has never been investigated in sarcomas. We unraveled the mechanisms of action of Ntn-1 blockade in our SS mouse model by single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics, and evidenced several actors that could explain the impact of NP137 on tumor progression.

Altogether, this study investigated the role and the biological effects of Ntn-1 in SS, which is an aggressive subtype of sarcomas. We were able for the first time to decipher the mechanism by which Ntn-1 expression is re-activated in a tumoral context and observed an effective tumor growth inhibition using an anti-Ntn-1 treatment. The action of this treatment was further studied to understand how Ntn-1 targeting can specifically impact the tumor compartment in SS. These encouraging results could therefore indicate a new therapeutic strategy for SS patients and lead to the opening of a new clinical trial examining the effect of NP137 in sarcoma patients that are often resistant to conventional therapies.



PRÉSENTATION n°2 :

Liens entre restriction alimentaire, néoglucogenèse intestinale et préférence alimentaire dans l'anorexie mentale

Adriana Di Maio¹, Félicie Evrard¹, Justine Vily-Petit¹, Gilles Mithieux¹

¹ : Nutrition, diabète et cerveau (NUDICE)

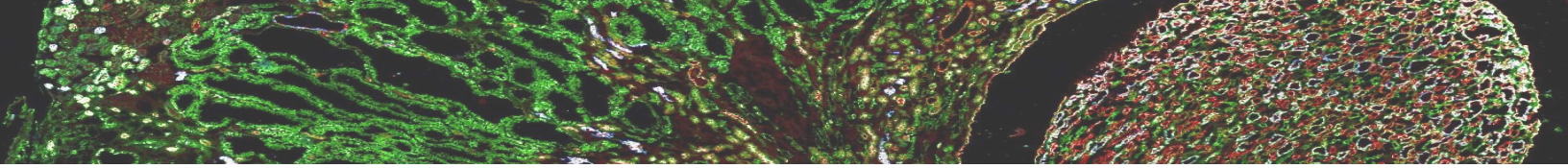
Université Claude Bernard Lyon 1, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

FACULTE DE MEDECINE LYON EST LAENNEC 7 RUE GUILLAUME PARADIN BAT B 69372 LYON CEDEX 08 - France

La balance énergétique est un équilibre entre les apports et les dépenses d'énergies. Son déséquilibre peut conduire à l'obésité ou à l'anorexie mentale (AM). L'AM est une pathologie complexe, décrite comme une maladie « métabo-psychologique ». Elle se définit par une perte de poids consécutive à une restriction alimentaire et à une activité physique intense, souvent associée à des comportements anxio-dépressifs. Paradoxalement, malgré la restriction alimentaire, la glycémie de ces patients reste relativement stable suggérant une adaptation de la production endogène de glucose (PEG), une fonction assurée par le foie, les reins et l'intestin grâce à l'expression de la glucose-6-phosphatase. De façon intéressante, ces patients consomment majoritairement des aliments sains, qui sont riches en fibres et en protéines, deux nutriments connus pour moduler la PEG, en augmentant la néoglucogenèse intestinale (NGI). Par ailleurs, la perfusion de glucose directement dans la veine porte, et par conséquent en aval de l'intestin, induit une préférence pour l'aliment ingéré de façon concomitante. Ainsi, nous proposons que la restriction alimentaire et la consommation de fibres et de protéines pourraient activer la NGI, ce qui conduirait à la mise en place de comportements involontaires dont la mise en place d'une préférence pour ces nutriments.

L'AM a été modélisée chez des souris C57Bl/6J femelles soumises à 50% de restriction alimentaire sous régime standard ou hyper-protéiné pendant 18 jours. Les apports ont été divisés en trois repas pour limiter les temps de jeûne. Afin d'évaluer la préférence alimentaire, les deux types de nourriture ont ensuite été proposés ensemble en *ad libitum* et la prise alimentaire pour chaque type d'aliment a été mesurée. En cohérence avec notre hypothèse, les souris en restriction alimentaire sous régime hyper-protéiné, pendant la phase de restriction, ont consommé trois fois plus de protéines que les autres groupes, pendant la phase de réalimentation. Ces données suggèrent que l'association restriction alimentaire et protéines favoriserait une préférence pour cet aliment.

Ces résultats suggèrent fortement une préférence pour les protéines dans un contexte de restriction mimant l'AM. L'exploration du rôle causal de la NGI dans cet effet, chez des souris qui en sont déficientes permettra de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le renforcement des comportements alimentaires involontaires dans l'AM. Cela pourrait ouvrir la voie vers une nouvelle cible thérapeutique.



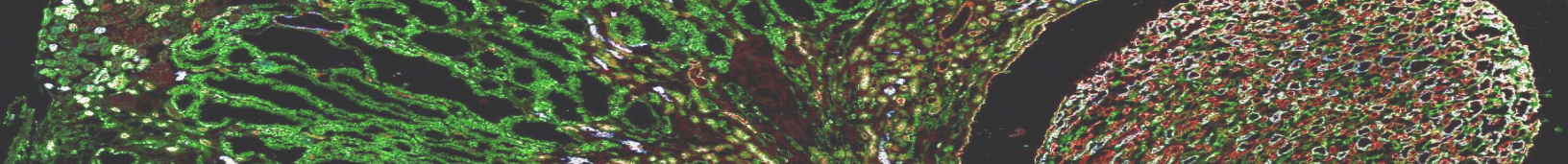
PRÉSENTATION n°3 :

The heart: a model of resistance to metastases

Lola Graizeau¹, Elise Belaidi¹, Rémi Mounier¹

1: Institut NeuroMyoGene (INMG) - Laboratory Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM) - Faculté de Médecine et de Pharmacie, 8 avenue Rockefeller 69008, Lyon - France - CNRS UMR 5261 - INSERM U1315

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, with over 60% of cancer-related deaths attributed to metastases. The metastatic process is a complex cascade with a low success rate, potentially explained by the “Seed and Soil” hypothesis, which suggests that certain organs provide a more favorable microenvironment for metastasis development. Interestingly, the heart is an extremely rare site for metastases. We aimed to assess the impact of heart contraction on the final step of the metastatic cascade (colonization) by analyzing proliferation, cell cycle, and cell death in metastatic lung cancer cells (A549). To expose A549 cells, to conditioned media from contracting (CH) or non-contracting hearts (NCH), an ex vivo heart perfusion system (Langendorff) was used to perfuse hearts with cell culture medium. A549 cells were then exposed for 24 hours to conditioned medium from CH (n=15) or NCH (n=15). Proliferation was measured using EdU-labeling and microscopy, cell cycle and death were analyzed by flow cytometry. Conditioned medium from CH reduced A549 cell proliferation by 22% ($p<0.01$) compared to NCH. In addition, A549 cells exposed to CH medium showed a tendency to accumulate in the G1 phase (+11%, $p=0.0548$), along with a 43% decrease in cells in the G2/M phase ($p<0.05$). No significant effect on cell death was observed. Interestingly, only medium from contracting hearts reduced A549 proliferation and induced G1 arrest. Future studies will investigate the effect of CH effluent on extravasation. Mass spectrometry and biochemical analyses will help identify key molecules involved in heart contraction-induced anti-metastatic effects.



PRÉSENTATION n°4 :

L'induction de la néoglucogenèse intestinale périnatale prévient les désordres métaboliques liés à un régime alimentaire maternel hypercalorique

Marina Habib¹, Evan Di Vona¹, Vaihere Cheung¹, Gilles Mithieux¹, Amandine Gautier-Stein¹

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

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

La néoglucogenèse intestinale (NGI) exerce des effets anti-obésité et anti-diabète via un axe intestin-cerveau chez les souris adultes, et joue un rôle dans la programmation métabolique précoce.

En effet, l'expression intestinale du gène *G6pc1*, codant pour l'enzyme régulatrice de la NGI, présente un pic endogène post-natal. Sous régime maternel standard, son induction juste après la naissance contrôle le développement hypothalamique, et protège des troubles métaboliques induits ultérieurement par un régime hypercalorique.

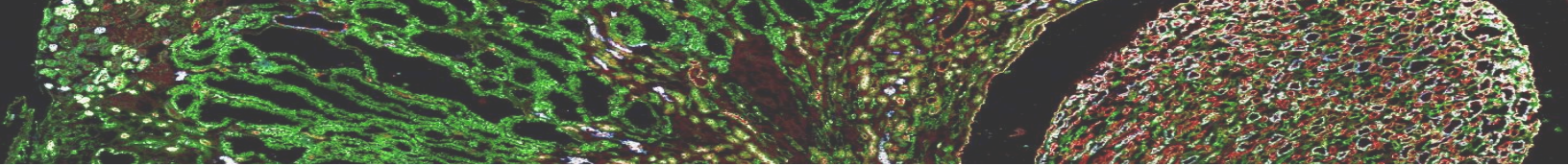
Étant donné que l'exposition à une obésité maternelle ou un régime hypercalorique pendant la période périnatale programme défavorablement le métabolisme de la descendance, prédisposant à l'obésité et au diabète de type 2, nous souhaitons déterminer si une activation dès la gestation de la NGI pourrait contrecarrer ces altérations métaboliques.

Les descendants mâles surexprimant *G6pc1* intestinal dès la gestation (l.*G6pc^{overexp}*), ou leurs contrôles (CONT), nés de mères nourries avec un régime standard (STD) ou type « occidental » hypercalorique (Western Diet, WD) ont été soumis à un régime WD de 9 à 23 semaines d'âge.

Le poids corporel, sa composition, la tolérance au glucose et à l'insuline ont été évalués.

Les mères exposées au régime WD présentent une augmentation de la masse grasse et un profil prédiabétique. Chez les descendants contrôles issus de mères WD (WD-CONT), on observe une prise de poids accrue ($156 \pm 7\%$ vs $141 \pm 4\%$), une masse grasse plus élevée ($54,1 \pm 4\%$ vs $45,1 \pm 2\%$), une hyperglycémie basale marquée (282 ± 49 vs 168 ± 11 mg/dl) et une intolérance au glucose, comparativement aux descendants STD-CONT ($p < 0,05$). De façon intéressante, aucune modification de ces paramètres n'est observée chez les descendants ayant une induction in utero de *G6pc1* sous régime maternel WD par rapport au régime standard.

L'activation de la NGI dès la gestation atténue à l'âge adulte l'accumulation de la masse grasse et l'intolérance au glucose induites par un régime hypercalorique maternel.



PRÉSENTATION n°5 :

CRISPR/Cas9-mediated generation of mutant and humanized zebrafish lines for *rnu4atac* to decipher the pathophysiology of minor spliceosome-deficient microcephalic syndromes

Cyril Jovani¹, Anne Meiller¹, Olivier Lohez², Marion Delous^{1,*}

1 : Genetics of Neurodevelopment (CRNL-GENDEV) Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center

2 : Animalerie Zebrafish Rockefeller (AZR)SFR Santé Lyon-Est CNRS

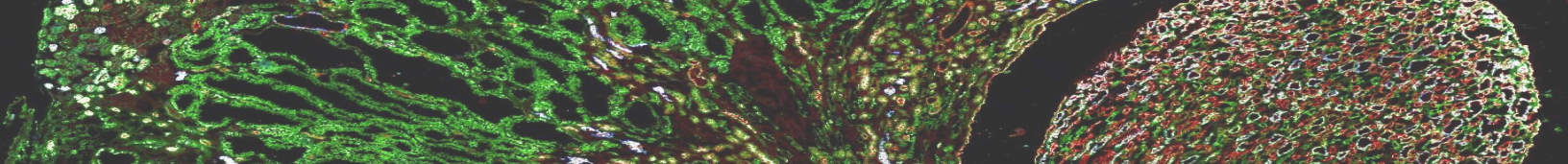
* : Auteur correspondant

Splicing is a crucial RNA maturation process that involves two machineries: the well-known major spliceosome, responsible for the splicing of the vast majority of introns, and the minor spliceosome, which splices 1000 minor/U12 introns located in only 835 genes in the human genome. Biallelic mutations of one of the minor spliceosome component, the U4atac snRNA, encoded by the *RNU4ATAC* gene, result into rare neurodevelopmental syndromes that are characterized by microcephaly, osteodysplasia, and growth retardation. Their underlying pathophysiological mechanisms remain still elusive.

To address this question, we turned to the zebrafish model and decided, with the support of the SFR (R&D grant), to generate stable mutant lines following a knock-in strategy that replaces the zebrafish *rnu4atac* gene with its human orthologue. Three “humanized” lines were desired: one expressing the wild-type human sequence and two carrying the most frequent pathogenic variants (51A and 16A). For that, we used the CRISPR/Cas9 technique to introduce a double-strand break in *rnu4atac* sequence, which can be repaired either by the unfaithful non-homologous end joining (NHEJ) pathway or by the precise homology-directed repair (HDR). To favour the latter, we optimized the injection conditions by inhibiting NHEJ and providing a donor template carrying the desired human sequence. We raised 120 putative founders with integration of human *RNU4ATAC* 51A variant, and we are currently genotyping them.

In the course of this process, we seized the opportunity to select three other mutant *rnu4atac* lines generated by NHEJ : one carrying a single-nucleotide indel with no observable phenotype, another with a 3-nucleotide deletion causing a hypomorphic phenotype, and a third with an 8-nucleotide deletion leading to developmental arrest at 19 hpf, consistent with the phenotype we previously observed in a complete *rnu4atac* knock-out.

Altogether, the mutant lines we have established, along with the future knock-in lines to be produced, will allow us to further investigate *RNU4ATAC*-opathies in zebrafish. This project could provide a better understanding of the underlying mechanisms and potentially identify therapeutic targets.



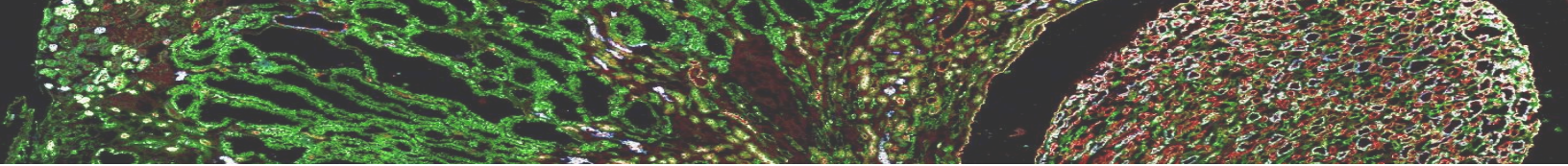
Posters

Houda El Azzaoui	-p30-	N°1
Rémi Neplaz	-p31-	N°2
Lucas Bonnefoy	-p32-	N°3
Stéphanie Chanon	-p33-	N°4
Bargain Tristan	-p34-	N°5
Léo Krüttli	-p35-	N°6
Théo Rousseaux	-p36-	N°7
Liudmila Afanaseva	-p37-	N°8
Maëlys Souilhol	-p38-	N°9

↓ Votez pour le meilleur poster ↓



<https://www.balotilo.org/c/DJNaXizBi3zxf2HktLRn/enroll>



POSTER n°1 :

Adjunctive Bright light therapy to Enhance CPAP Adherence in Patients with Comorbid Major Depressive Disorder and Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Houda El Azzaoui¹, Sébastien Catoire², Thierry D'amato¹, Jérôme Brunelin¹, Olivier Grasset³, Claude Gronfier⁴

1 : PsyR² Centre de recherche en neuroscience de Lyon (INSERM U1028 - CNRS UMR5292 - Univ. Lyon 1) CH Le Vinatier – Lyon FRANCE/ Linde Homecare France (CRNL) Université Claude Bernard-Lyon I - UCBL (FRANCE), Centre de Recherche Inserm, Linde Homecare France

2 : Le Vinatier psychiatrie universitaire Lyon métropole, F-69500, Bron, France (Ch Le Vinatier) Université Claude Bernard - Lyon I, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France - France

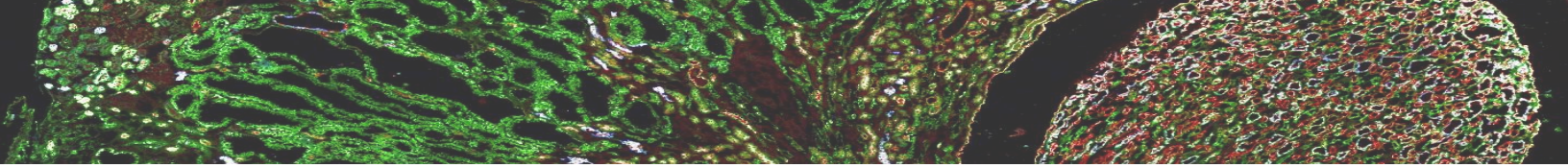
3 : Linde Homecare, 102 bd Edouard Herriot, CS40249 Viriat, F-01006 Bourg en Bresse Cedex, France (Linde Homecare France) Linde Homecare France, 102 bd Edouard Herriot, CS40249 Viriat, F-01006 Bourg en Bresse Cedex, France - France

4 : Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL, U1028, UMR5292, WAKING, F-69500, Bron, France (CRNL)

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) co-occurs with major depressive disorder (MDD) in approximately 50% of cases, and this comorbidity is associated with greater severity of depressive symptoms, sleep disturbances, and poorer clinical outcomes. Although continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is effective in treating OSAS and alleviating symptoms of MDD, poor adherence during the initial weeks of treatment remains a major clinical challenge. Bright light therapy has been shown to rapidly improve sleep, wakefulness, cognitive function and mood in patients with MDD. Given these complementary mechanisms, we propose that combining CPAP with bright light therapy may enhance patient adherence during the critical initial phase of CPAP treatment, ultimately leading to better clinical and sleep-related outcomes.

In a single-center, double-blind, sham-controlled study with two parallel arms, 130 patients with both MDD and OSAS requiring CPAP therapy will be randomly assigned to receive either 14 sessions of 30 min active bright light therapy (n=65, 1200 Lux, peak wavelength at 500 nm) or 14 sessions of 30 min sham bright light therapy (n=65, 33 Lux, peak wavelength at 600 nm) during the first two weeks, following CPAP initiation at home. The primary outcome will be adherence to CPAP (in hours per 24h during the 14 days of investigation). Secondary clinical outcomes will include changes in depressive and anxiety symptoms. Sleep-related outcomes will include both objective sleep parameters (polysomnography and actimetry) and standardized psychometric scales. The persistence of treatment effects at one-month follow-up will also be evaluated.

If effective, this combined intervention could offer a novel, non-pharmacological strategy to enhance CPAP adherence during the initial treatment phase in patients with both OSAS and MDD. Given the well-established link between depressive symptoms, low motivation, and poor adherence to CPAP, bright light therapy may serve as a valuable tool to support treatment initiation. By targeting both mood and circadian and sleep/wake regulation, the combined approach could improve patient engagement and optimize outcomes in a population at high risk for poor compliance and residual sleep disturbances.



POSTER n°2 :

Defining chromatin repressors driving repeat-associated gene silencing in Friedreich's Ataxia

Rémi Neplaz¹, **Patrick Lomonte^{1,*}**

1: Institut NeuroMyoGene (INMG) - Laboratory Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM) - Faculté de Médecine et de Pharmacie, 8 avenue Rockefeller 69008, Lyon - France

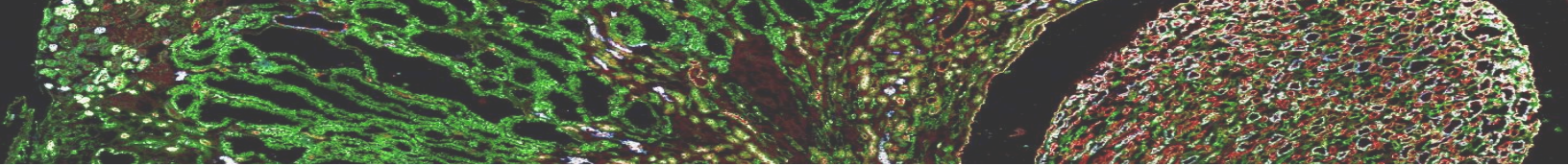
* : Auteurs correspondants

Friedreich's ataxia (FA) is an autosomal recessive disorder characterized by the transcriptional repression of the FXN gene. This repression results in reduced levels of the mitochondrial protein frataxin. Frataxin is essential for iron-sulfur cluster biogenesis, which is required for ATP production and reactive oxygen species (ROS) metabolism. The deficiency in frataxin leads to progressive degeneration of proprioceptive neurons, cerebellar dysfunction, and cardiomyopathy.

The transcriptional silencing of FXN in FA is caused by an intronic GAA trinucleotide repeat expansion within its first intron. This expansion correlates with repressive epigenetic modifications, including DNA methylation and trimethylation of lysine 9 on histone H3 (H3K9me3). However, the molecular mechanisms linking the repeat expansion to these epigenetic changes are not fully understood.

To address this, we conducted chromatin profiling using ChIP and CUT&RUN in induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from FA patients to identify novel proteins bound to the FXN locus that may initiate heterochromatin formation.

Our study identifies a potential novel mechanism involving a zinc finger DNA-binding protein (ZNF) that directly binds to the GAA repeat region. This interaction facilitates the recruitment of the SUV39H methyltransferase, which catalyzes H3K9me3 and promotes chromatin compaction, *providing insight into FXN gene silencing in FA*. These findings may pave the way for targeted therapeutic interventions in Friedreich's ataxia.



POSTER n°3 :

Developping Tools for 3D dSTORM Imaging

Lucas Bonnefooy¹, Patrick Lomonte¹, Corentin Rousset¹, Arnaud Favier², Christophe Place³, Karine Monier¹

1 : Physiopathologie et génétique du neurone et du muscle (PGNM) - Université Claude Bernard Lyon 1, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique - Université Claude Bernard Lyon 1 Faculté de Médecine et de Pharmacie – 3ème étage 69008 Lyon France - France

2 : Ingénierie des Matériaux Polymères - Université Claude Bernard Lyon 1, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, Université Jean Monnet - Saint-Etienne, Institut de Chimie du CNRS, Centre National de la Recherche Scientifique

3 : Laboratoire de Physique de l'ENS Lyon (Phys-ENS) - Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon, Centre National de la Recherche Scientifique - 46 allée d'Italie 69007 Lyon - France

The resolution of conventional optical microscopy techniques is limited by light diffraction. Super-resolution approaches, such as dSTORM (direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy), overcome this limitation by individually detecting fluorochromes subjected to specific photochemical conditions. This method is based on the digital superposition of a large number of blinking events, offering a localization precision of around 20 nm.

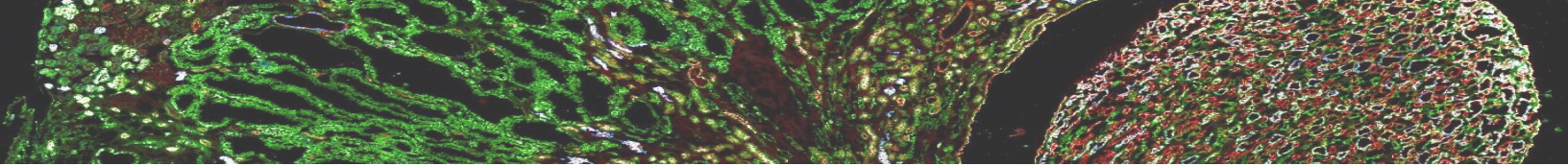
In 2022, Karine Monier and her colleagues developed a long-life imaging buffer, EVERSARK 2.0. This innovation has overcome a major technological barrier by enabling multicolor dSTORM imaging, particularly in the green channel, as well as prolonged stability (3 months) compared to the first version (Provost and Rousset et al, Sci. Rep., 2019, DOI: 10.1038/s41598-019-53528-0).

As part of my project, I am developing calibrated reference slides for three-color 3D dSTORM imaging, based on the primary cilium as a biological model. These samples combine biological structures labelled in three colors, fluorescent calibration beads (SpheroRuler, 1 μ m, AF647), used as quality control markers to validate the accuracy of the 3D reconstruction (known shape, size and position), and the innovative EVERSARK 2.0 buffer.

Two areas of optimization obtained on a Vutara VXL system from Bruker are presented:

1. Improvement of 3D calibration objects, in particular adjustment of the refractive index of the beads to the optical system to ensure accurate reconstruction in 3D;
2. Optimization of primary cilia labelling, aiming to reduce linkage error by switching from indirect labelling (primary + secondary antibodies) to direct labelling using conjugated primary antibodies.

This work aims to provide robust and durable reference slides for 3D dSTORM imaging, combining high-quality biological samples and accurate calibration tools, in order to democratize and improve the reliability of multicolor 3D dSTORM imaging.



POSTER n°4 :

Influence of hepatic zonation and anatomical lobes on obesity-associated ER-mitochondria miscommunication.

Stéphanie Chanon¹, Jennifer Rieusset^{2,*}, Charlotte Scholtes^{3,*}

1 : Laboratoire CarMeN, INSERM U1060 / INRA 1397 - Université de Lyon - Faculté de Médecine Lyon-Sud 165 Chemin du Grand Revoyet 69600 Oullins - France

2 : Laboratoire CarMeN, UMR INSERM U1060/INRA U1397, Université Claude Bernard Lyon1, F-69310 Pierre-Bénite and F-69500 Bron, France - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM

3 : Laboratoire CarMeN, UMR INSERM U1060/INRA U1397, Université Claude Bernard Lyon1, F-69310 Pierre-Bénite and F-69500 Bron, France - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM

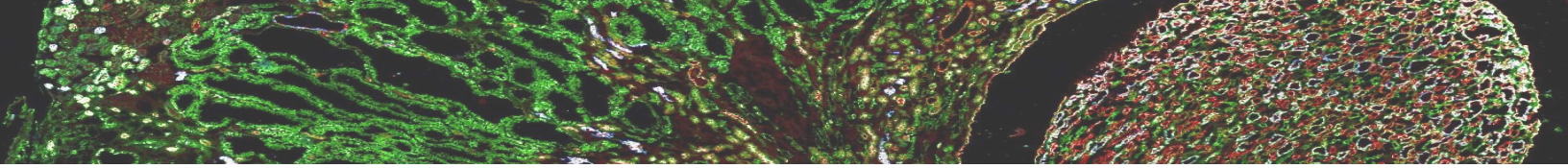
* : Auteurs correspondants

Hepatic insulin resistance and steatosis in obesity pathologies have recently been linked to endoplasmic reticulum (ER)-mitochondria miscommunication. While our team reported a disruption of ER-mitochondria interaction and calcium exchange in the liver of diet-induced obese mice, another North American study found a reinforcement of organelle communication, that warrants further investigation.

To resolve this controversy, we have focused on potential methodological differences found between the two studies. In particular, few studies have investigated the relationship between hepatic MAM contacts and the centro-portal axis which separates opposing metabolic functions. Interestingly, it remains unclear whether the anatomical lobes of the liver have different levels of mitochondrial-endoplasmic reticulum contacts, or whether these lobes respond similarly to an obesogenic diet.

To determine whether obesity-associated MAM changes vary according to the metabolic zonation or anatomical lobes of the liver, we validated antibodies to visualize areas around the central vein (CV) and portal triad (PV) in liver sections. Double immunofluorescence of glutamine synthetase for CV and E-cadherin for PV, was used in combination with Proximity Ligation Assay (PLA) analysis of IP3R1-VDAC1 proximity as a marker for the number ER-mitochondria contact sites. We compared two dietary groups (standard diet and high-fat and high-sucrose diet) in male C57Bl/6J-Ola Hsd mice for 16 weeks, and investigated their effects on MAM modifications.

The results are currently under analysis and are expected to provide a deeper understanding of how nutritional factors influence MAM structure and function in order to find new strategies to reverse their alterations and improve hepatic metabolic diseases.



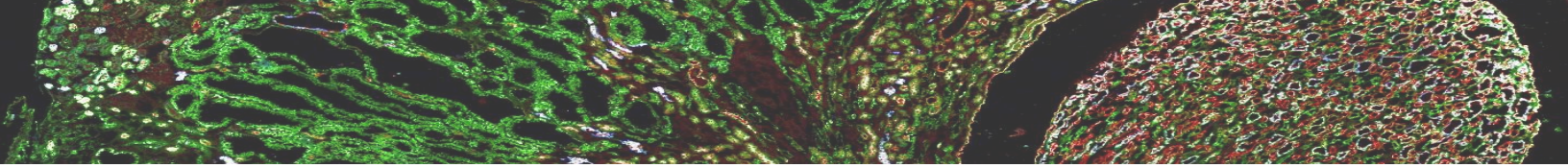
POSTER n°5 :

Interplay between PML-NBs, chromatin dynamics and DNA damage

Tristan Bargain¹, Armelle Corpet¹, Florent Bressac¹

1: Institut NeuroMyoGene (INMG) - Laboratory Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM) - Faculté de Médecine et de Pharmacie, 8 avenue Rockefeller 69008, Lyon - France

Nuclear bodies are membrane-less compartments that help creating distinct local high-concentration environments with various functions. Among them, promyelocytic leukemia nuclear bodies (PML NBs) form 0.1-1mm diameter hollow sphere structures present in the majority of mammalian cell nuclei and participate in the nuclear compartmentalization of specific biochemical reactions. PML-NBs have been implicated in a variety of cellular processes such as transcriptional regulation, cell cycle and apoptosis, chromatin regulation, anti-viral response, DNA damage and senescence. Upon DNA damage, PML-NBs accumulate many DNA repair proteins such as the MRN complex, BRCA1, or BLM and they juxtapose to persistent DNA damage sites. Yet, the underlying mechanisms orchestrating the role of PML NBs in DNA damage repair and in controlling nuclear protein post translational modifications (PTMs)/degradation upon DNA damage remain elusive. The project aims to provide a complete picture of the role of PML-NBs during DNA damage response in human primary cells. We aim first to characterize the full PML-associated DNA damage proteome and the implication of PML-NBs in the turnover of major functional proteins. We will also dissect the spatio-temporal dynamics of the PML-NBs - DNA damaged sites association and its molecular requirements. We will present preliminary results regarding the establishment of APEX2-PML primary stable cell lines as well as discuss the contribution of the transcription process for PML NBs-DNA damage juxtaposition.



POSTER n°6 :

Investigating the ciliary membrane remodeling throughout the ciliary life cycle using Ultrastructure Expansion Microscopy

Léo Krüttli¹, Giulia Russo², Flavie Perrot¹, Arnaud Echard², Bénédicte Durand¹, Marine Hélène Laporte¹

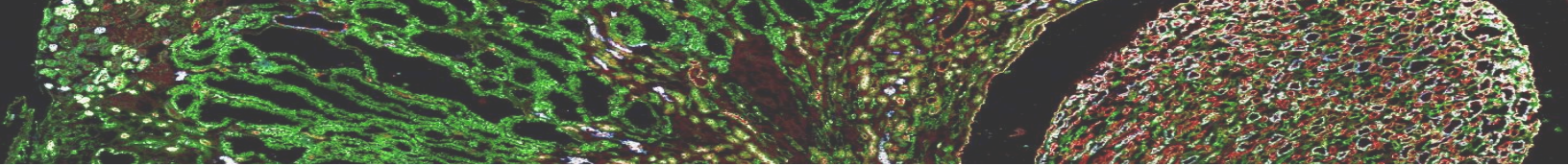
1 : Mécanismes en sciences intégratives du vivant (MeLiS) - Université Claude Bernard Lyon 1, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique - Faculté de Médecine et de Pharmacie - 3ème étage - 8 avenue Rockefeller 69008 LYON - France

2 : Institut Pasteur de Paris

Primary cilia are highly dynamic organelles present on the surface of most eukaryotic cells, assembling and disassembling in coordination with the cell cycle. This ciliary life cycle requires extensive remodeling of the ciliary membrane, from the earliest stages of assembly to later phases of disassembly. During ciliogenesis, pre-ciliary vesicles dock onto the mother centriole and undergo maturation through several remodeling steps, ultimately forming the ciliary membrane. Ciliary disassembly is a complex process that can occur through either gradual ciliary resorption or sudden ciliary shedding, both of which also depend on membrane remodeling. However, the molecular mechanisms underlying these remodeling events remain poorly understood, largely due to the limited resolution of conventional microscopy and the transient nature of the processes.

To overcome these challenges, we apply Ultrastructure Expansion Microscopy (U-ExM) combined with cryo-fixation, which provides a 4-fold increase in resolution while preserving membrane integrity. Using RPE1 cells, in which the ciliary life cycle can be controlled by serum starvation and re-introduction, we investigate ciliary membrane remodeling. We focus on two stages that critically depend on remodeling: the early phase of ciliogenesis and the initiation of ciliary disassembly. At both stages, we were able to visualize high-resolution features of membrane remodeling that are rarely detectable with light microscopy. By combining U-ExM with specific ciliary membrane markers, we are now dissecting the sequential steps of ciliary membrane reorganization throughout the ciliary life cycle.

Our findings provide new insights into the dynamics of the ciliary membrane and open promising perspectives for understanding the molecular mechanisms governing its remodeling.



POSTER n°7 :

N-acetyl-phenylalanine induces hepatic steatosis in MASLD by disrupting ER-mitochondria calcium coupling and mitochondrial lipid oxidation

Théo Rousseaux¹, Rémy Lefebvre^{1,2}, Nadia Bendridi¹, Stéphanie Chanon³, Delphine Arquier^{4, 5}, Alexandre Humbert⁶, Nicolas Bertocchini⁷, Bruno Pillot⁸, Meugnier Emmanuelle⁹, Aurélie Vieille-Marchiset¹, Margaux Nawrot⁷, Claudie Pinteaur¹⁰, Sophie Ayciriex⁵, Rohit Loomba¹¹, Jennifer Rieusset^{8,10}, Cyrielle Caussy^{2,7}

1 : Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition (CarMeN)

Institut National de la Recherche Agronomique : USC-1235, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1060 - Hôpital Lyon Sud, Bâtiment 2D/CENS-ELI, 165 Chemin du Grand Revoyet - 69310 Pierre-Bénite - France

2 : Université Claude Bernard Lyon 1 - Laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique (LAGEPP), Laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique (LAGEPP)

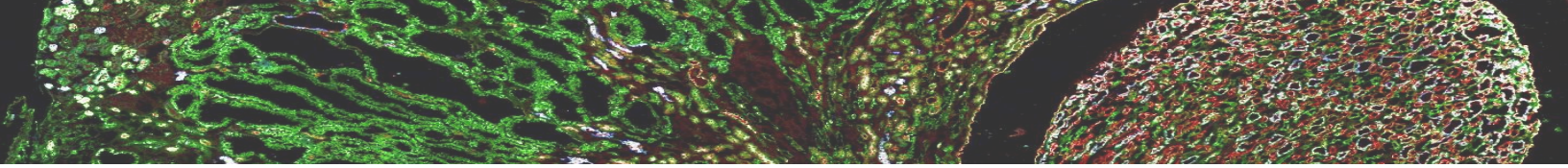
3 : Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (INSA Lyon) - Université de Lyon, Institut National des Sciences Appliquées - 20 Avenue Albert Einstein, 69621 Villeurbanne cedex - France

4 : UC San Diego NAFLD Research Center - UC San Diego School of Medicine, 9500 Gilman Drive La Jolla, CA 92093 - États-Unis

The gut-liver axis is a key component of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). ERmitochondria contact sites (MAMs) regulate liver metabolism, and ER-mitochondria miscommunication contributes to hepatic insulin resistance and steatosis in mice and humans. Here, we investigated the role of aromatic amino acids (AAAs) derived from phenylalanine and tyrosine in the gut-liver axis during MASLD, possibly through a regulation of MAMs. We combined human clinical studies, in vitro experiments in both Huh7 cells and primary mouse hepatocytes and preclinical approaches in mice. Hepatocytes were treated with 500µM NAPA for 16h, under basal conditions and palmitate treatment (100µM). In vivo, mice fed with a standard diet or a high-fat and high-sucrose diet were force-fed with NAPA (20mg/mouse/day) for 4 weeks. MAM structure was analyzed by in situ proximity ligation assay and transmission electron microscopy, and MAM function by measuring organelle calcium exchange. Lipid accumulation was analyzed by Bodipy or ORO staining, and TG measurement. Reinforcement of MAMs was achieved by adenoviral-mediated overexpression of a synthetic organelle linker.

In two independent human cohorts, we identified NAPA as strongly associated with hepatic steatosis. In vitro, NAPA induced lipid accumulation by disrupting ER-mitochondria calcium coupling, via a LAT1-mediated electrogenic effect, leading to reduced mitochondrial lipid oxidation. In mice, NAPA treatment also induced hepatic steatosis and ERmitochondria miscommunication. Enhancing ER-mitochondria interactions with the linker prevented NAPA-induced lipid accumulation in vitro and in vivo.

Overall, NAPA emerges as a MASLD-promoting metabolite contributing to hepatic steatosis by disrupting ERmitochondria calcium coupling and mitochondrial lipid oxidation



POSTER n°8 :

Understanding mitochondria-nucleus cross-talk in a aging-like phenotype mouse model

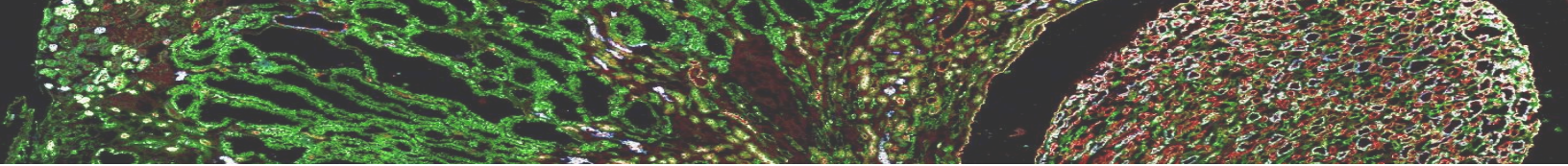
Liudmila Afanaseva¹, Edwige Belotti¹, Laurent Schaeffer¹

1 : Institut NeuroMyoGène - Appui à la recherche (INMG-AR) - Université Claude Bernard Lyon 1, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique - UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD Faculté de Médecine et de Pharmacie 8 Avenue Rockefeller - France

Skeletal muscle is a highly metabolic organ essential for maintaining body homeostasis. Under extreme conditions such as long-duration space travel, characterized by exposure to cosmic radiation and persistent microgravity, skeletal muscle undergoes profound changes, including DNA damage accumulation and mitochondrial dysfunction associated with oxidative stress, which collectively contribute to muscle atrophy. These alterations amplify each other, ultimately resulting in accelerated aging and severe impairments of muscle structure and function.

Emerging evidence suggests that these changes may result from defective nucleus-mitochondria (NM) signaling, a key communication pathway coordinating genomic stability and mitochondrial function. Although central regulators of this crosstalk, such as sirtuins, p53, and PARP1, are known to maintain both nuclear and mitochondrial integrity, their dysregulation in the context of defective NM signaling is still poorly understood. To investigate this, we are using a mouse model developed in our laboratory in which the histone variant H2A.Z is specifically inactivated in skeletal muscle. H2A.Z mdKO mice exhibit severe muscle atrophy, accumulation of DNA damage, elevated oxidative stress and pronounced mitochondrial defects, collectively contributing to genome instability and thereby mimicking the features of long-duration space, including aging-like phenotypes and reduced lifespan.

Using this model, we found that key nucleus-mitochondria regulators, such as p53, sirtuins and Parp1, are dysregulated. We now aim to further investigate the regulatory mechanisms of NM signaling in order to recapitulate skeletal muscle changes observed during space travel and aging, and ultimately identify strategies to counteract skeletal muscle deteriorations.



POSTER n°9 :

Une exposition aiguë à la lumière améliore la sensibilité olfactive et réduit la glycémie chez l'humain

Maëlys Souilhol^{1,*}, Xi Wang¹, Marc Thévenet², Tao Jiang³, Claude Gronfier¹

1: Integrated Physiology of the Brain Arousal Systems (CRNL-WAKING) - Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center

2 : Neurobiology and Plasticity of Olfactory Perception (CRNL-NEUROPOP) - Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center

3 : Sensory Neuro-Ethology (CRNL-ENES) - Centre de recherche en neurosciences de Lyon - Lyon Neuroscience Research Center

* : Auteurs correspondants

Au-delà de son rôle dans la vision, la lumière est le principal synchroniseur de notre horloge circadienne et module de manière aiguë de nombreuses fonctions physiologiques via des mécanismes non-visuels. Si son influence sur la vigilance ou la sécrétion de mélatonine est bien établie, son impact sur les systèmes sensoriels comme l'olfaction et sur le métabolisme glucidique reste largement méconnu. Ces deux systèmes, olfaction et glycémie, présentent une rythmicité circadienne et sont des régulateurs clés du comportement alimentaire. Notre étude a testé l'hypothèse selon laquelle une exposition lumineuse aiguë pourrait moduler directement la sensibilité olfactive et la glycémie chez l'Homme.

78 participants en bonne santé (27.1 ± 6.5 ans) ont été inclus dans 2 études contrôlées en laboratoire. Ils ont été exposés à des impulsions de lumière blanche de quatre intensités croissantes (0.5, 10, 100, et 1500 lux) ou bien à 4 spectres différents (obscurité, lumière rouge, bleue, rouge + bleue), de 30 min chacune. La sensibilité olfactive a été évaluée à l'aide de deux odorants (alcool phényléthylrique et eucalyptol), et la glycémie a été mesurée avant et après chaque exposition lumineuse. Les relations dose-réponse ont été caractérisées à l'aide de modélisations sigmoïdales, conformément aux approches psychophysiques standards.

Nos résultats montrent que la lumière augmente de manière significative et intensité-dépendante la sensibilité olfactive, à partir d'un très faible niveau d'éclairement (10 lux). Inversement, l'exposition à la lumière réduit significativement la glycémie, également à partir de 10 lux. Pour ces deux paramètres, les effets sont robustes et parfaitement décrits par une réponse sigmoïdale (R^2 proche ou égal à 1), attestant d'une relation forte entre l'intensité lumineuse et la réponse physiologique.

Cette étude fournit la première preuve chez l'humain qu'une exposition lumineuse aiguë exerce un double effet : elle augmente la sensibilité olfactive tout en diminuant la glycémie. La synergie de ces deux effets suggère l'existence d'une voie non-circadienne par laquelle l'environnement lumineux quotidien pourrait influencer directement les mécanismes de régulation de l'appétit et le comportement alimentaire. Ces effets, potentiellement dépendants du moment de la journée (jour vs nuit), ouvrent des perspectives fondamentales pour comprendre les liens entre environnement, nutrition et santé métabolique.



JOURNÉE DE LA STRUCTURE FÉDÉRATIVE DE LA RECHERCHE 2025

biotechne®

charles river

LICORbio™

 **MCE**®
MedChemExpress

 OPTICS CONCEPT

 **tebubio**
Facilitators of Life Sciences Research


VectorBuilder
Revolutionize Gene Delivery

ZEISS


**SFR SANTÉ
LYON-EST**

 **cnrs**

 **Inserm**

 **USB Lyon 1**