



# Colloque IBSAM

Mardi 9 novembre 2021

13h30-18h

En présentiel

Pôle numérique du Bouguen

---



Colloque IBSAM  
Mardi 9 novembre 2021

13h30-14h	Accueil - Café
14h-15h	Conférence <b>Frédéric Daussin</b> Unité de recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société (UrePSSS-EA 7369) Université de Lille. « L'exercice pour stimuler la biogenèse mitochondriale »
15h-15h30	Communications orales : <b>Ewen Crequer</b> – LUBEM Étude par néphélométrie laser de l'influence de facteurs abiotiques sur la croissance de différentes populations de <i>Penicillium roqueforti</i> <b>Matthieu Kermarrec</b> – CEMCA Matériaux commutables viscoélastiques <b>Anaïs Le Nabec</b> – GGFB Caractérisation fonctionnelle des éléments cis-régulateurs du gène GJB2 impliqué dans les surdités non-syndromiques
15h30-16h	Présentation du concept de Capsules Vidéos Xavier Theillier (OPTIMAG) & Anthony Mainguy (LBAI)
16h-16h30	Pause - Café
16h30-17h	Communications orales : <b>Marion Pilard</b> – GETBO Régulation épigénétique de la dysfonction endothéliale dans la maladie veineuse thromboembolique <b>Hugo Lemoine</b> – GGFB ALG5, un nouveau gène impliqué dans les néphropathies interstitielles kystiques autosomiques dominantes <b>Marie Morel</b> – LBAI Importance de la glycosylation dans la physiopathologie du lymphocyte B
17h-18h	Conférence <b>Geneviève Héry-Arnaud</b> GGFB, INSERM – UBO UMR 1078 « La grande épopée du microbiote pulmonaire ne fait que commencer »
18h	Clôture

## L'exercice pour stimuler la biogenèse mitochondriale

**Frédéric Daussin**

URePSSS – Université de Lille

Les mitochondries sont des organelles centrales pour la production d'énergie au sein de nos cellules musculaires. L'augmentation de nos capacités aérobies est un élément essentiel de la performance des sportifs mais également de la qualité de vie et de l'autonomie des personnes. Le premier objectif de la présentation sera de faire un état des lieux des connaissances sur l'influence des caractéristiques de l'exercice sur l'amélioration du nombre et du fonctionnement des mitochondries au sein du muscle squelettique. Nous aborderons le rôle de la durée de l'entraînement, du volume, de l'intensité ou encore la modalité de l'exercice. Nous mettrons en lumière les adaptations au regard de la typologie musculaire. Dans un second temps, nous aborderons les adaptations mitochondriales qualitatives induites par l'entraînement en endurance. Pour cela nous nous intéresserons aux effets à long terme de l'entraînement en endurance et à l'entraînement en hypoxie qui est une méthode d'entraînement utilisée plus particulièrement par les athlètes de haut-niveau.

## La grande épopée du microbiote pulmonaire ne fait que commencer.

**G. Héry-Arnaud**

INSERM UMR1078 GGB, Axe Microbiota

L'histoire retiendra qu'il fut plus évident de prouver la présence de bactéries dans les abysses océaniques que dans les poumons humains sains. Casser un dogme centenaire (« *un poumon sain est stérile* ») n'est pas simple.

Il fallut attendre l'application des analyses métagénomiques (qui avaient déjà fait la preuve de leur puissance sur des prélèvements fécaux) aux pathologies respiratoires chroniques pour admettre que le signal microbien détecté dans les voies aériennes inférieures de sujets pris comme témoins n'était pas une contamination ou une infection, mais correspondait bel et bien à un microbiote pulmonaire.

Mais qu'en savons-nous vraiment ? Quels micro-organismes composent ce microbiote ? Quels rôles remplissent-ils ? Représentent-ils de nouvelles opportunités en pédiatrie, en pneumologie, en particulier pour les maladies respiratoires chroniques telles que la mucoviscidose ou l'asthme ?

Le microbiote pulmonaire commence à peine à livrer ses secrets ...

## Étude par néphélométrie laser de l'influence de facteurs abiotiques sur la croissance de différentes populations de *Penicillium roqueforti*

Ewen Crequer<sup>a</sup>, Monika Coton<sup>a</sup>, Jean-Luc Jany<sup>a</sup>, Jeanne Ropars<sup>b</sup>, Tatiana Giraud<sup>b</sup>, Antoine Branca<sup>b</sup> et Emmanuel Coton<sup>a</sup>

- a- Univ. Brest, Laboratoire Universitaire de Biodiversité et Ecologie Microbienne, EA 3882 UBO  
[ewen.crequer@univ-brest.fr](mailto:ewen.crequer@univ-brest.fr)
- b- Univ. Paris Saclay, Laboratoire Ecologie, Systématique et Evolution, UMR 8079 CNRS

Certaines moisissures sont utilisées pour des productions alimentaires. C'est le cas de *Penicillium roqueforti*, la moisissure emblématique utilisée pour la production des fromages bleus. L'espèce *P. roqueforti* est composée de quatre groupes génétiques associés à des niches écologiques différentes (« Roquefort », fromages « non-Roquefort », « Ensilage » et « contaminants alimentaires ») (1). Dans cette étude, nous avons cherché à tester si les populations de *P. roqueforti* sont adaptées aux conditions abiotiques de leurs environnements d'origine. Plus précisément, nous avons testé l'existence de différences de courbes de croissance en réponse à différents paramètres abiotiques entre les quatre groupes génétiques.

Un suivi de croissance par néphélométrie laser haut-débit a été réalisé sur 7 souches par groupe génétique en faisant varier individuellement chacun des paramètres abiotiques suivants: pH (2 à 14), température (4 à 35°C), salinité (0 à 10% NaCl) et concentration en acide lactique (0 à 1,5 M). Le taux de croissance a été calculé pour chacune des conditions testées et une modélisation secondaire a permis de déterminer les valeurs cardinales de croissance de chaque souche.

Les résultats suggèrent que le groupe « non-Roquefort » se différencie des autres groupes par ses valeurs cardinales, montrant une plus grande tolérance au NaCl et à l'acide lactique ainsi qu'une température optimale plus basse. Ces différences sont en cohérence avec une adaptation de ce groupe au milieu fromager, qui pourrait correspondre à un phénomène de domestication (1).

### Références.

---

1. E. Dumas, A. Feurtey, R.C. Rodríguez de la Vega, S. Le Prieur, A. Snirc, M. Coton, A. Thierry, E. Coton, M. Le Piver, D. Roueyre, J. Ropars, A. Branca, T. Giraud. *Molecular Ecology* **2020**, 29:2639–2660.

## Matériaux commutables viscoélastiques

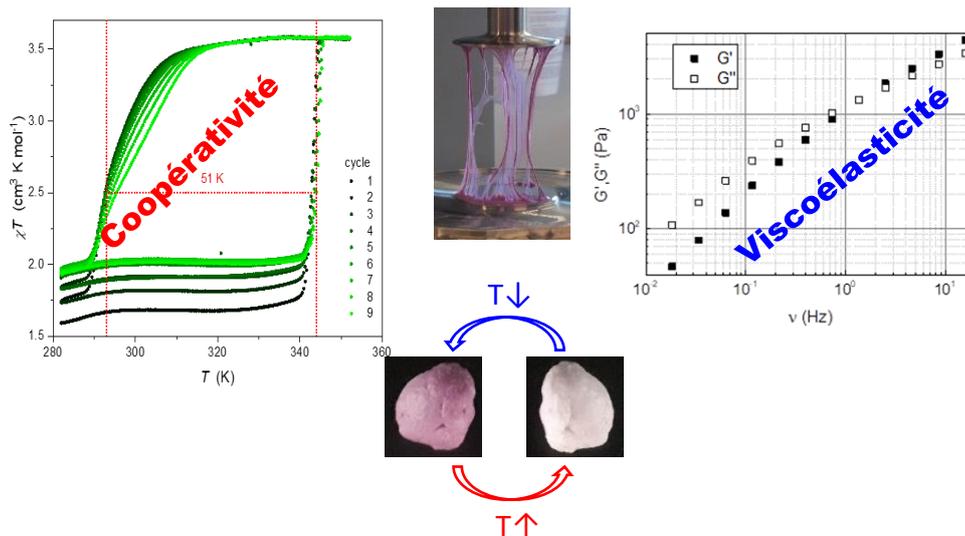
M. Kermarrec<sup>a</sup>, C. Charles<sup>a</sup>, P. Roquefort<sup>b</sup>, J. Ville<sup>b</sup>, T. Aubry<sup>b</sup>, D. Pinkowicz<sup>c</sup>, S. Triki<sup>a</sup>

a- Univ. Brest, CEMCA, UMR 6521, UBO, 6 Av. V. Le Gorgeu, CS 93837-29 238 BREST Cedex 3, matthieu.kermarrec@univ-brest.fr

b- Univ. Brest, IRDL, UMR 6027, UBO, 6 Av. V. Le Gorgeu, CS 93837-29 238 BREST Cedex 3.

c- Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Gronostajowa 2, 30-387 Kraków, Poland

A ce jour, de nombreux matériaux commutables ont été synthétisés et décrits dans la littérature. Un enjeu important de cette famille de matériaux reste la mise en forme pour de potentiels applications dans les dispositifs (ex. affichage et le stockage de l'information)<sup>1</sup>. Pour ce faire une stratégie explorée dans la littérature consiste à introduire des nanoparticules à transition de spin dans une matrice polymère<sup>2</sup>. Cependant, l'impact des propriétés viscoélastiques et/ou des propriétés physiques (conductivité, luminescence, phénomènes électro- et photo-actifs, ...) des polymères organiques sur les propriétés de transition de spin est relativement peu étudié. L'utilisation de nouveaux polymères en présence de chaînes moléculaires à transition de spin s'est révélée être une stratégie innovante conduisant aux premiers matériaux coopératifs et viscoélastiques.



Lors de cette journée, nous présenterons des systèmes obtenus à partir des deux chaînes de coordination,  $[\text{Fe}(\text{Htrz})_2(\text{trz})](\text{BF}_4)$  et  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{trz})_3](\text{BF}_4)_2$  (Htrz = triazole,  $\text{NH}_2\text{trz}$  = Aminotriazole), à transition de spin et de deux polymères organiques se caractérisant par des propriétés mécaniques inhabituelles. Les propriétés magnétiques et rhéologiques, ainsi que l'effet des polymères sur la transition de spin seront discutés.

### Références.

1- O Kahn, J Kröber & C Jay, *Advanced Materials*, **1992**, 4(11), 718-728.

2- a) Nagy, Veronika, et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2014**, 456, 35-40.

b) Tissot, Antoine, et al. *Dalton Transactions* **2010**, 39.33, 7806-7812.

## Caractérisation fonctionnelle des éléments *cis*-régulateurs du gène *GJB2* impliqué dans les surdités non-syndromiques

A. Le Nabec<sup>a</sup>, M. Collobert<sup>a</sup>, C. Le Maréchal<sup>a,b</sup>, C. Férec<sup>a,b</sup>, S. Moisan<sup>a,b</sup>

a- Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France

b- Univ Brest, CHRU Brest, UMR 1078, F-29200 Brest, France

L'architecture génomique de nos chromosomes est de plus en plus étudiée et comprise. Ainsi, 8% du génome humain est couvert par des éléments *cis*-régulateurs candidats (cCREs). L'identification de ces éléments régulateurs à distance des gènes est un sujet de recherche actif depuis plusieurs années. De plus, la perturbation de ces CREs ou de la conformation 3D de la chromatine joue un rôle critique dans de nombreuses pathologies humaines.

Dans notre cas, nous nous intéressons aux surdités non-syndromiques *DFNB1*, ces surdités récessives sont associées à des mutations du gène *GJB2* (*Gap Junction Beta 2*). La mutation la plus fréquemment retrouvée est la c.35delG avec une prévalence élevée, environ 2%, dans la population entendante. Néanmoins, des cas de surdités *DFNB1* restent encore inexpliqués. De plus, cet excès de porteurs hétérozygotes sains dans la population nous laisse supposer la présence d'éléments *cis*-régulateurs à distance du gène *GJB2*.

La technique d'étude de l'organisation chromatinienne 5C (Chromosome Conformation Capture Carbon Copy) a permis d'identifier précédemment des régions enhanceurs et silencers de *GJB2*. L'étude de la protéine insulatrice CTCF a permis de proposer un modèle de régulation 3D du locus *DFNB1*.

Afin de confirmer l'activité enhanceur, nous utilisons les techniques de CRISPR interférence (CRISPRi) et CRISPR activation (CRISPRa), ces premières expériences sont encourageantes et corrélient avec nos précédents résultats.

De plus, nous étudions maintenant l'ensemble des interactions entre le promoteur *GJB2* et le génome entier et celles entre les CREs de *GJB2* par la technique 4C (Circular Chromosome Conformation Capture). Cela va nous permettre de déterminer de nouvelles interactions chromatinienes au sein du locus *DFNB1* et de contrôler des interactions coopératives.

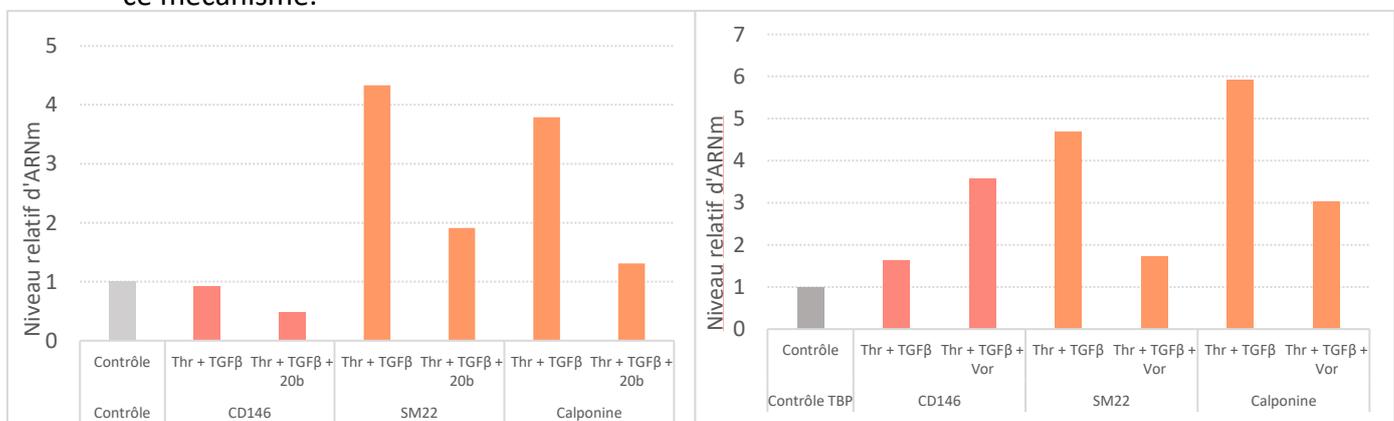
Ce travail est soutenu par La Fondation pour l'Audition, la Région Bretagne et l'Association Gaéтан Saleün.

## Régulation épigénétique de la dysfonction endothéliale dans la maladie veineuse thromboembolique

M. Pilard<sup>a</sup>, V. Gourdou-Latyszenok<sup>a</sup>, F. Couturaud<sup>a</sup>, CA. Lemarie<sup>a</sup>  
a-EA3878 GETBO, UFR Medecine, Brest, France

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE), comprenant l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde, est une maladie fréquente associée à des mécanismes de fibrose. Les cellules endothéliales participent à la fibrose suite à un mécanisme appelé la transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT), caractérisées par la perte de marqueurs endothéliaux et le gain de marqueurs mésenchymateux. Le facteur de croissance transformant (TGF $\beta$ ) est l'inducteur le plus puissant de l'EndMT. Dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, le TGF $\beta$  induit l'EndMT et l'altération de la résolution du thrombus. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués dans la signalisation du TGF $\beta$  dans le cadre de la MVTE sont inconnus. De plus, des mécanismes épigénétiques régulent l'EndMT. Nous avons émis l'hypothèse que les processus épigénétiques régulent la voie de signalisation du TGF $\beta$  dans les cellules endothéliales favorisant l'EndMT et la récurrence.

L'expression des marqueurs mésenchymateux, la calponine (CNN1) et la transgeline (SM22), est augmentée en présence de TGF $\beta$  et de la thrombine. L'expression du CD146, un marqueur endothélial, semble être réduite par ces traitements. Il est intéressant de noter que ces changements semblent être inhibés en présence de vorinostat ou de TCS HDAC6 20b. Nos résultats suggèrent que le TGF $\beta$  et la thrombine induisent l'EndMT et que HDAC6 contribue à ce mécanisme.



**Figure 1 : Représentation graphique du niveau relatif d'ARNm de CD146 (marqueur endothélial) de SM22 et Calponine (marqueurs mésenchymateux) après 5j de traitement au TGF $\beta$  (10ng/mL) + thrombine (1U/mL), avec ou sans a) vorinostat b) TCS HDAC6 20b. Déterminé par RT-qPCR.**

### Références.

- 1- Kovacic JC et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2019;73:190–209.
- 2- Bochenek ML et al. Activated endothelial TGF $\beta$ 1 signaling promote venous thrombosis non-resolution in mice via endothein-1. Circ Res 2020;126: 162-181.

## *ALG5, un nouveau gène impliqué dans les néphropathies interstitielles kystiques autosomiques dominantes*

Hugo Lemoine<sup>\*a</sup>, Loann Raud<sup>\*a</sup>, Eric Olinger<sup>b</sup>, John A. Sayer<sup>b</sup>, François Foulquier<sup>c</sup>, Baptiste Lambert<sup>c</sup>, The Genkyst Study Group, Yannick Le Meur<sup>de</sup>, Marie-Pierre Audrézet<sup>af</sup>, Emilie Cornec-Le Gall<sup>ae</sup>

a- Univ Brest, Inserm, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France

b- Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom

c- Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche, Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, University of Lille, Lille, France

d- Univ Brest, UMR 1227, LBAI, Labex IGO, F-29200 Brest, France

e- Service de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation rénale, CHRU Brest, Brest 29609, France

f- Service de génétique moléculaire, CHRU Brest, Brest 29609, France

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) conduit à l'insuffisance rénale terminale (IRT) à l'âge médian de 60 ans, avec une forte variabilité. Les gènes *PKD1* et *PKD2*, codant les polycystine (PC)1 et PC2, deux glycoprotéines exprimées au niveau membranaire et du cil primaire, sont impliqués dans ~90% des familles. Le rôle d'autres gènes, nouvellement identifiés (*GANAB*, *DNAJB11*), codant des protéines impliquées dans la N-Glycosylation, et dont les mutations sont associées à un défaut de maturation de la PC1, a récemment été mis en évidence dans un petit nombre de familles.

Nous avons procédé à un séquençage d'exome chez 3 sœurs ayant atteint l'IRT entre 62 et 70 ans, et leur nièce de 45 ans, présentant des reins polykystiques de taille normale à diminuée au diagnostic, et mis en évidence un variant frameshift hétérozygote dans le gène *ALG5* (c.703\_704delCA), puis confirmé la ségrégation de ce variant avec la pathologie chez 10 apparentés sur 3 générations. *ALG5* code pour une enzyme résidente du réticulum endoplasmique (RE), la dolichyl-phosphate bêta-glucosyltransférase, catalysant le transfert de résidus de glucose au précurseur N-glycan en croissance dans la lumière du RE. Le séquençage ciblé a permis d'identifier des variants faux-sens *ALG5* (p.Trp258\*, p.Arg212Cys) dans 2 autres familles. Deux autres personnes non apparentées portant des variants probablement pathogènes *ALG5* ont été identifiées dans le cadre du projet britannique 100,000 Genomes. Le phénotype clinique était cohérent chez les 16 membres affectés, avec des reins kystiques non hypertrophiés qui évoluaient souvent vers une atrophie rénale avec peu ou pas de kystes hépatiques ; 7 sujets ont atteint l'IRT entre 62 et 91 ans. La caractérisation de cellules rénales épithéliales (RCTE) *ALG5*<sup>-/-</sup>, *-/+* et *+/+* a montré qu'*ALG5* est nécessaire à la maturation de PC1 et à son adressage à la membrane plasmique. La transfection d'*ALG5*<sup>WT</sup>, contrairement à *ALG5*<sup>R212C</sup>, permet de restaurer la localisation membranaire de PC1 dans les cellules *ALG5*<sup>-/-</sup>. L'analyse des effecteurs de l'Unfolded Protein Response (UPR) a révélé une forte augmentation de leur expression dans les cellules *ALG5*<sup>-/-</sup> et *+/-* par rapport aux cellules WT.

*ALG5* est un nouveau gène impliqué dans les formes atypiques de PKRAD. Les variants pathogènes d'*ALG5* sont responsables d'un défaut de maturation et d'adressage de la PC1 et semblent associés à une dérégulation de l'UPR, aboutissant à un phénotype rénal kystique et fibrotique.

## Importance de la glycosylation dans la physiopathologie du lymphocyte B

Marie Morel<sup>a</sup>, Anne Bordron<sup>a</sup>, Cristina Bagacean<sup>b,c</sup>, Maryvonne Duyemes<sup>a,b</sup>, Pierre Pochard<sup>b</sup>, Jacques-Olivier Pers<sup>a</sup>.

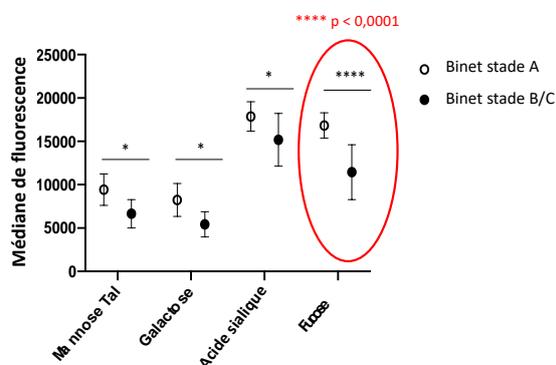
- a- INSERM UMR 1227 Lymphocytes B et Autoimmunité (LBAI) Université de Bretagne Occidentale  
marie.morel@etudiant.univ-brest.fr
- b- Laboratoire d'immunologie et d'immunothérapie, CHRU Brest, Hôpital Morvan, Brest, France
- c- Département d'hématologie, CHRU Brest Morvan, Brest, France.

Le laboratoire LBAI mène ses recherches sur le lymphocyte B et les maladies dans lequel il est impliqué (maladies autoimmunes (MAI) et leucémie lymphoïde chronique (CLL)) et se penche actuellement sur l'identification de marqueurs / signatures moléculaires permettant de prédire leurs évolutions et leurs réponses aux traitements.

La glycosylation est primordiale au bon développement cellulaire et joue un rôle important dans bon nombre de fonctions cellulaires physiologiques<sup>1</sup> mais aussi pathologiques comme le cancer<sup>2,3</sup> et les MAI<sup>4</sup>.

Au LBAI, l'étude de la glycosylation sérique des patients atteints de LLC a démontré une différence de composition en glycanes liés aux glycoprotéines du sérum selon le stade de ces patients (**Figure 1**). En outre, d'autres travaux obtenus également au LBAI ont aussi mis en avant un lien entre anomalies de sialylation (glycosylation particulière) dans le lymphocyte B et agressivité de la maladie dans les MAI<sup>4</sup>.

Aussi, l'objectif de ce travail est d'analyser la glycosylation des lymphocytes B des patients atteints de ces maladies grâce à une technique de cytométrie en flux couplée à des lectines spécifiques de différents sucres. Les résultats, comparés à ceux obtenus au niveau sérique, doivent permettre de mieux comprendre les rôles de ces sucres dans la physiopathologie du lymphocyte B.



**Figure 1** : Analyse de la composition en glycanes liés aux glycoprotéines sériques chez des patients LLC en stade A et en stade B/C avant traitement.

### Références.

- Varki A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology*. 1993;3(2):97-130. doi:10.1093/glycob/3.2.97
- Varki A, Kannagi R, Toole B, Stanley P. Glycosylation Changes in Cancer. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., eds. *Essentials of Glycobiology*. 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015. Accessed November 1, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453023/>
- Bordron A, Bagacean C, Mohr A, et al. Resistance to complement activation, cell membrane hypersialylation and relapses in chronic lymphocytic leukemia patients treated with rituximab and chemotherapy. *Oncotarget*. 2018;9(60):31590-31605. doi:10.18632/oncotarget.25657
- Basset C, Durand V, Mimassi N, Pennec YL, Youinou P, Duyemes M. Enhanced sialyltransferase activity in B lymphocytes from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2000;51(3):307-311. doi:10.1046/j.1365-3083.2000.00692.x