

GRADUATE SCHOOL HEALTH  
SCIENCES AND TECHNOLOGIES

# Summer School 2024

The role of stem cells and organoid models in biomedical research  
From scientific to societal dimensions

*Workshop Sketchnoting - Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ?*

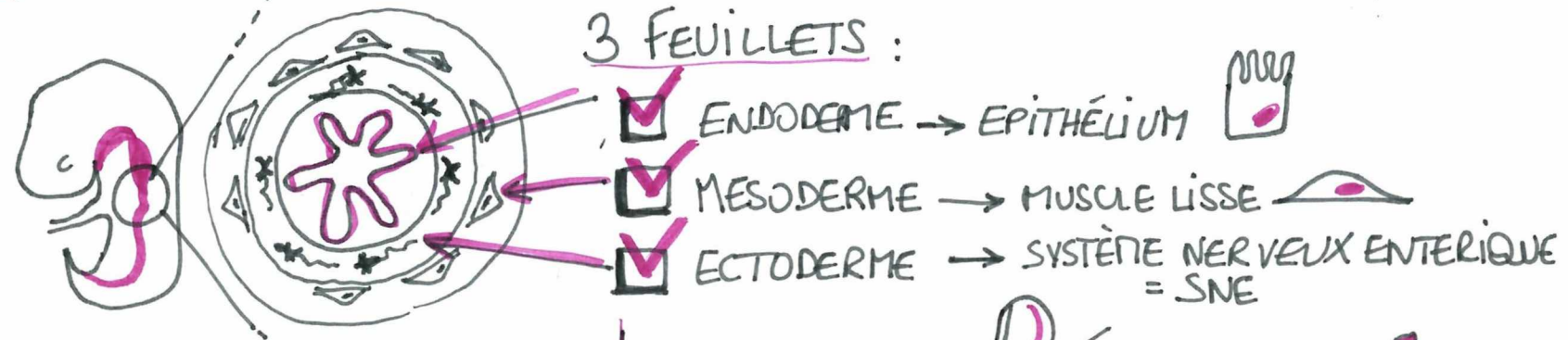
Lucie Clarysse - Illustratrice scientifique, Com & Sci

[univ-nantes.fr](http://univ-nantes.fr)



# CONTEXTE

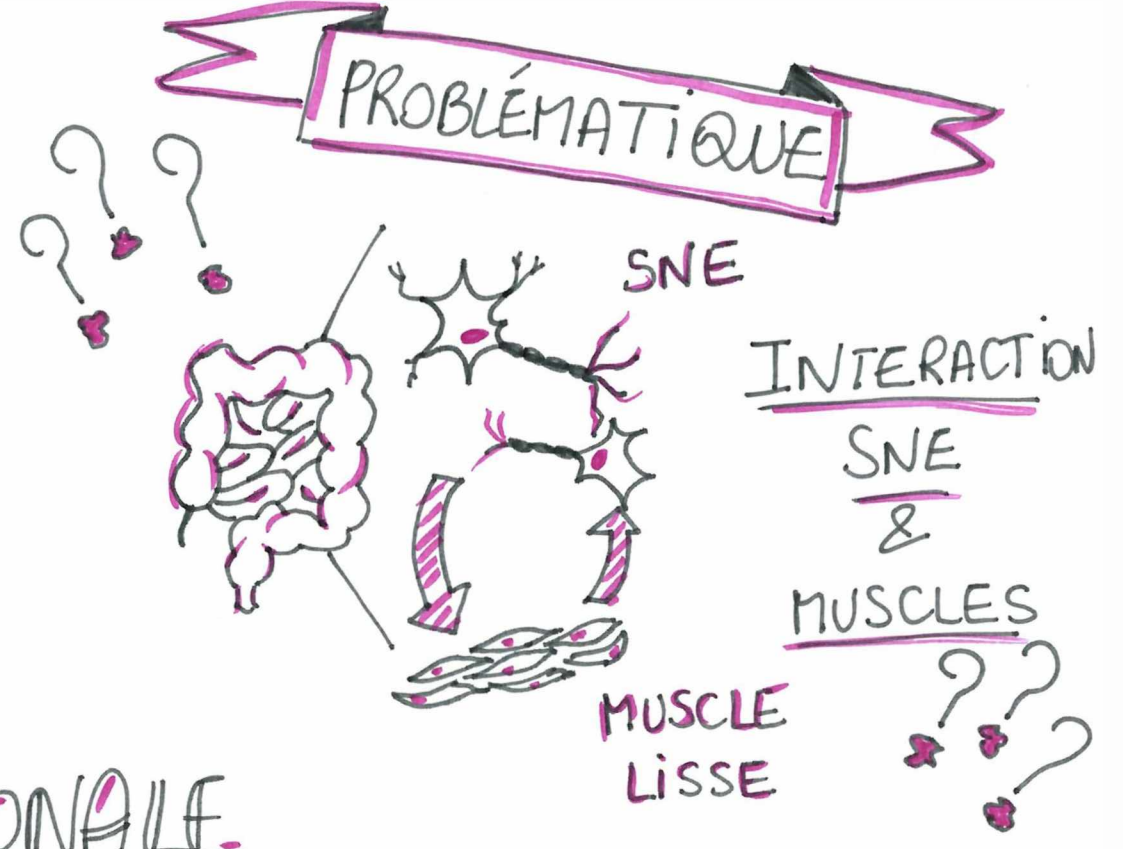
⌚ DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DE L'INTESTIN:



## RÉGULATION NEURONALE

## DU DÉVELOPPEMENT MUSCULAIRE

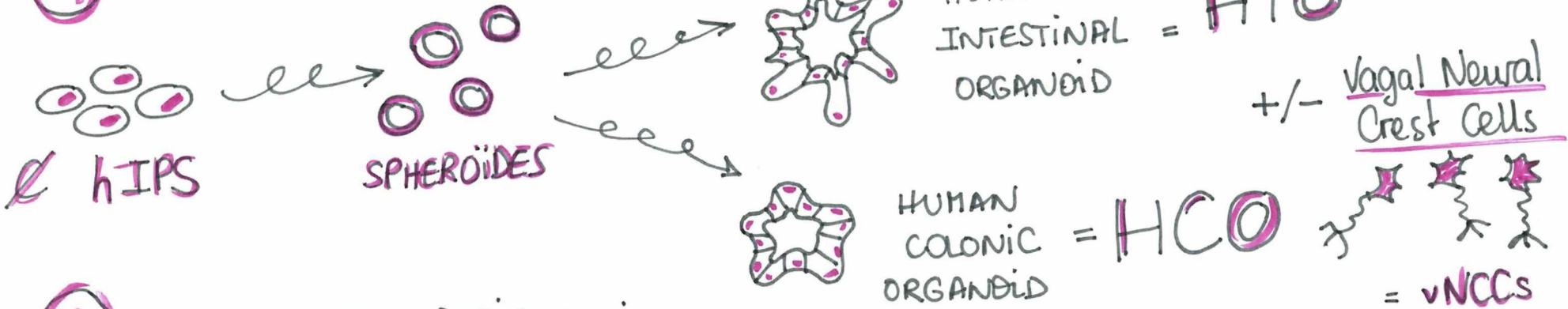
## LISSE INTESTINAL



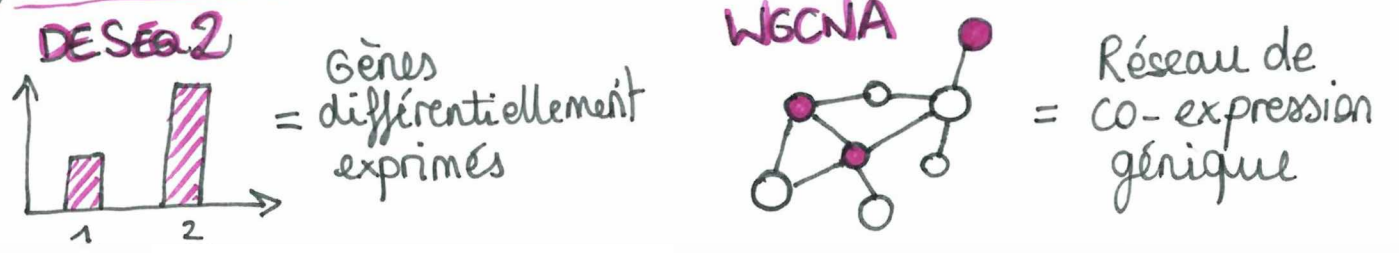
CO-DEVELOPPEMENT 3 FEUILLETS = INTERACTIONS +++

# MÉTHODES

① MIMER LE DÉVELOPPEMENT DE L'INTESTIN



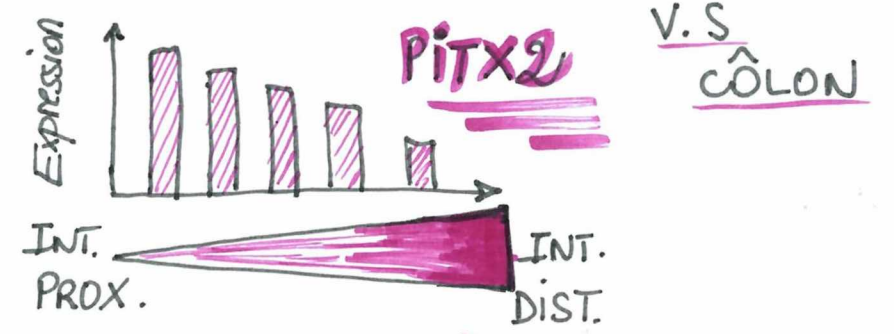
② ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE



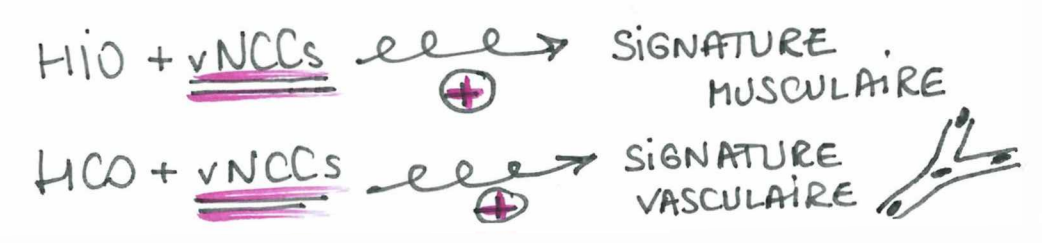
Lola Bonneau  
Interm U1235-TENS

# RESULTATS

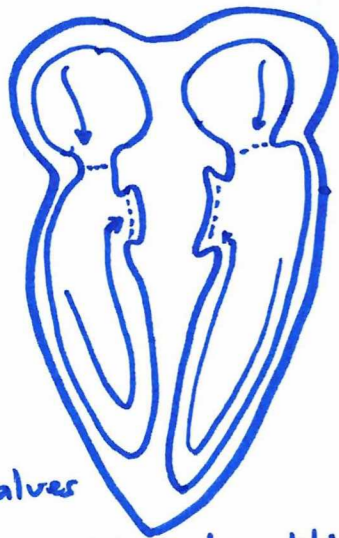
① REGIONALISATION INTESTIN V.S. CÔLON



② INFLUENCE SNE ↔ MÉSODERME



Contexte



--- Valves  
Normal Condition

1



Aïe Aïe laissez moi passer enfin!!

PROBLEMATIQUE



Mitroflow  
(10-15ans)



Magna Ease (19;21;25;27;29 mm)

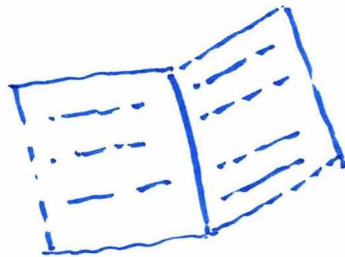
Quelle est ma durée de vie?

2

Consentement



ARC

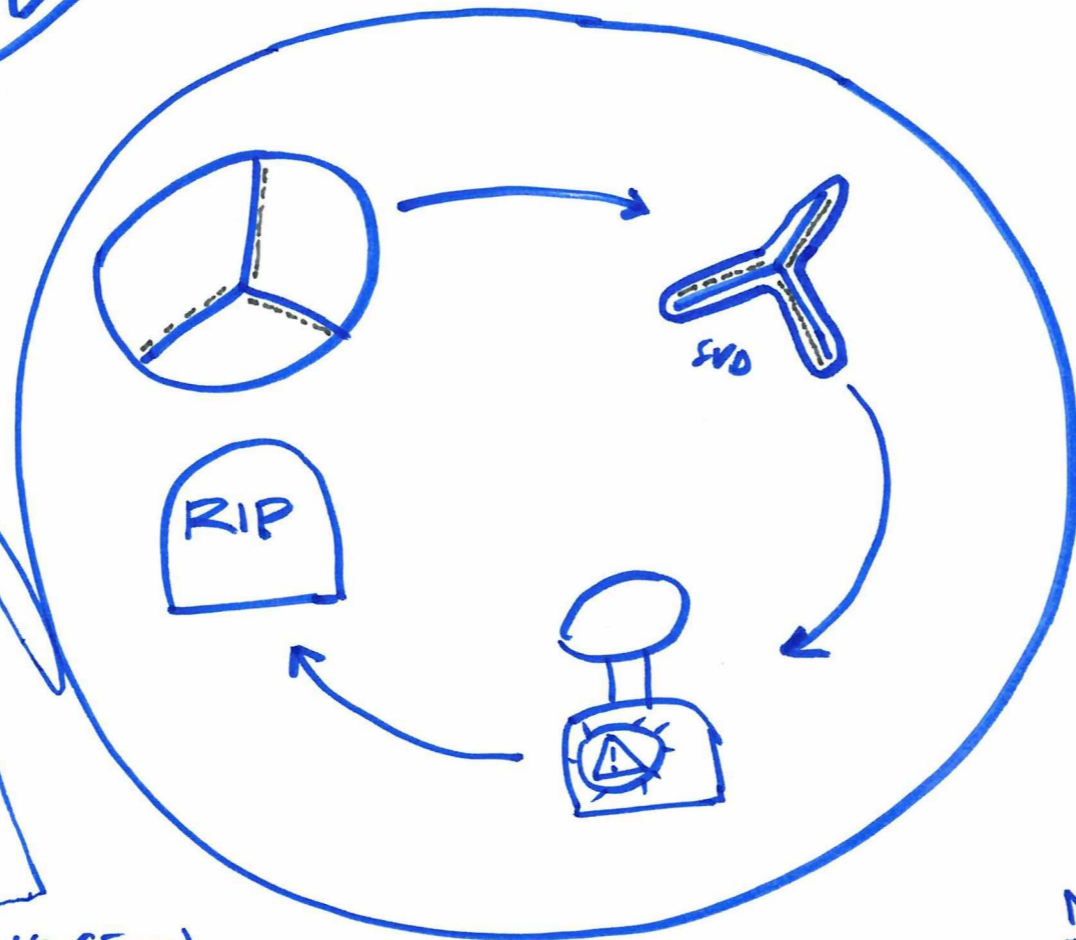


Accord

3



Patiente age (>65ans)



SVD

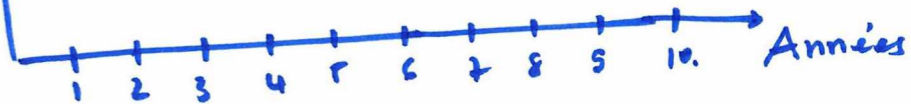


RIP



Données Recueillies

Données Echographiques



Analyse et Comparaison

6

Mitroflow

- Durée de vie
- Essoufflement
- Complications postopératoires
- DTDVG
- Questionnaire de Vie

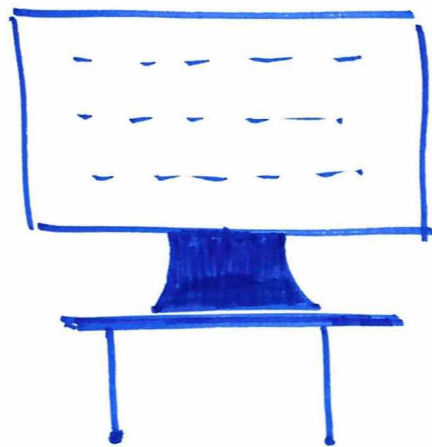
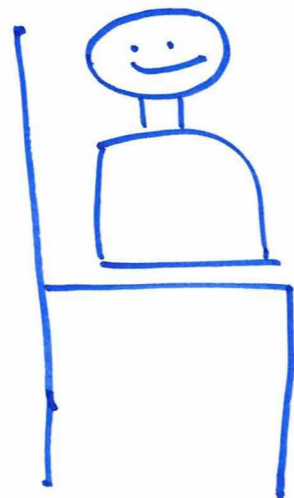
Magna Ease

Intervention chirurgicale



scalpel!  
lame de 10!

4

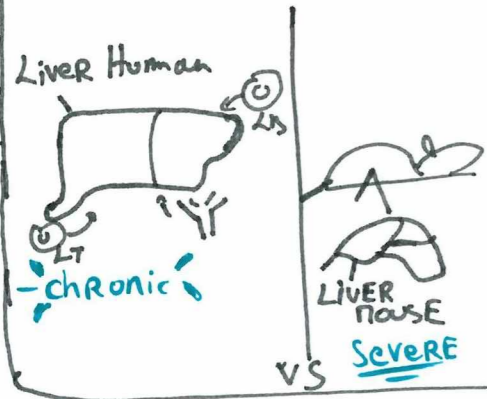


ctrl échographique

5

Science Journal	A new bioprosthesis for aortic replacement
• Introduction	_____
• Methodes	_____
• Comparaison	_____
• Conclusion	_____
• Perspectives	_____

# STUDY of the EMERGENCE of AUTOIMMUNE HEPATITIS



**WHY??**

- Difference?
- No chronicity?
- Common point?

Use of mouse model with → severe hepatitis commonality and difference with HUMAN

study of GENES

3 types

- In Common

Absent in mouse

Environment Ligand...

**IMPLICATION?**

Use of mouse → hepatitis

## COMMON

NFIB, BATF, STN1, ITR2A  
WSR1, HNRNP22



- ≠ condition
- No Hepatitis
- Little Hepatitis
- Severe Hepatitis

Expression of NFIB and BATF ONLY with inflammation

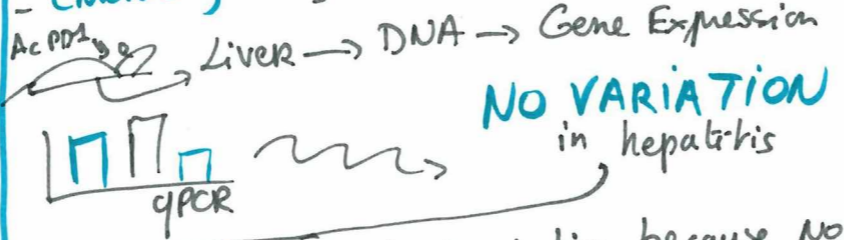
Hypothesis: - PRO regulatory OR pro inflammatory role?

## ONLY HUMAN

CXCL13, IL-21, TGFB

Known

- B follicle in Human liver but Not in mouse
- chronicity only in human
- LINK?



Hypothesis: - No variation because No follicle

- No follicle = No chronicity?
- Follicle in Spleen!!

LIVER VS SPLEEN → Expression only in Spleen → Linked with follicle!!!

## ENVIRONMENT

TIGIT, LAG3, TIM3

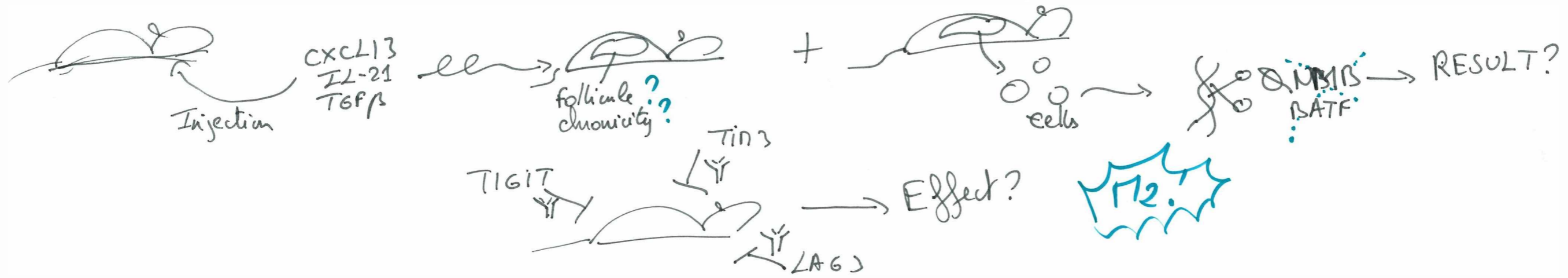
over expressed in patient → LIGAND in the liver? in the spleen?



why?

- Tolerance?
- we don't know...

**TO BE CONTINUED...**



# 1 CONTEXTE

## Syndrôme de Brugada (BrS)

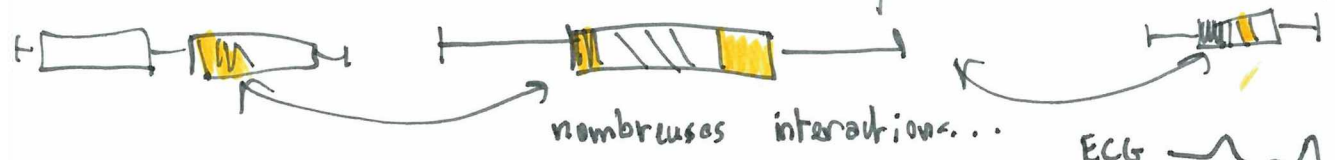
- Maladie rare et héréditaire cardiaque
- Cause de **MORT SUBITE**
- Associé au **ventricule droit (VD)** et sa **chambre de chasse (CCVD)**
- Mécanismes mal connus

- Génétiques
- Développementaux?



• Défaut de différenciation cardiaque des hiPSCs issues de patients BrS

↳ associé aux réseaux de gènes X, Y, Z



• Meilleure compréhension mécanismes moléculaire

↳ nouvelles cibles...

- nouveaux traitements... ?!
- meilleure prise en charge

# CONCLUSION et PERSPECTIVES

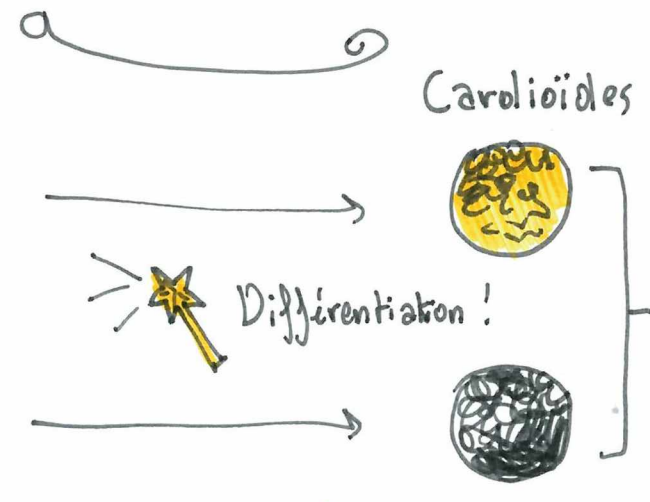
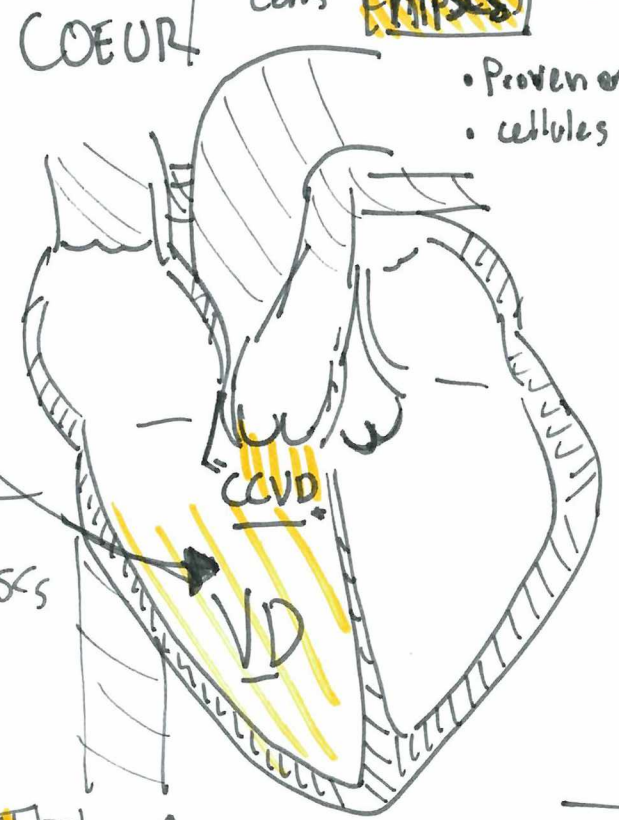
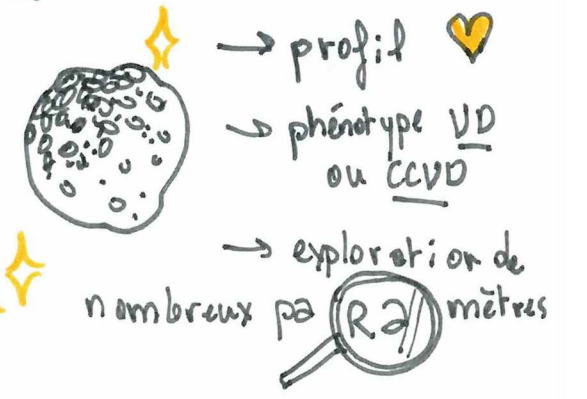
# 2 HYPOTHÈSE et MÉTHODES

Des défauts de l'organogénèse de la CCVD peuvent entraîner le BrS... ? Comment l'étudier?

"human induced pluripotent stem cells" **hiPSCs**

- Provenant de patients
- cellules souches

FORMATION DE **CARDIOIDES** (ORGANOIDES CARDIAQUES)

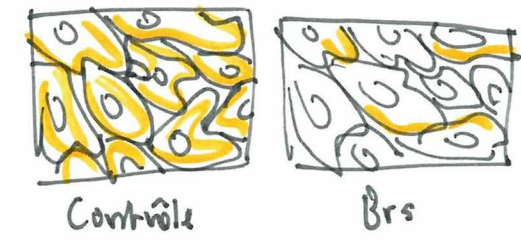


- Expression génique
- Populations cellulaires et structure / fonction

→ Comprendre les MÉCANISMES MOLECULAIRES de la pathologie BrS.



- ↓ expression gènes X, Y, Z
- ↓ taille des cardioides
- ↓ fonction électrique
- ↓ expression protéine X



Problème de différenciation?

# 3 RÉSULTATS (imaginés)

# CONTEXTE

SPORT d'endurance



ALIMENTATION



Xénotiques, pollution,

STRESS OXYDATIF (ROS)

contaminants

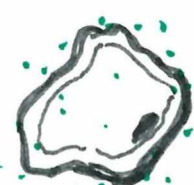
## EFFETS DU STRESS OXYDATIF



Cellule normale



Radicaux libres attaquant la cellule



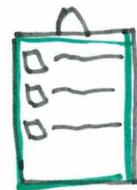
Cellule avec stress oxydatif

MAIS, comment le professionnel de santé peut-il déterminer le taux de stress oxydatif chez son patient? Et adapter les conseils?

Faire du sport qui à la campagne



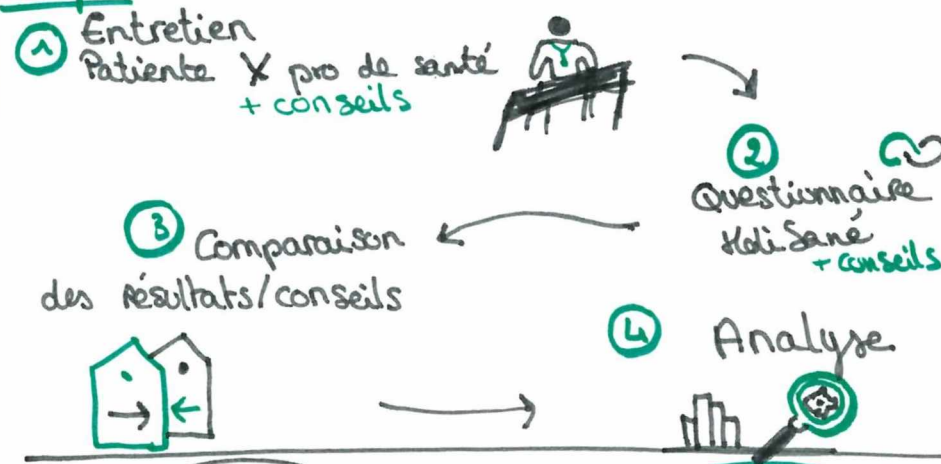
Manger 3 kg de cerises/jour



# OBJECTIF

Obj: Déterminer l'intérêt du logiciel HoliSané dans la détection et la prise en charge du stress oxydatif chez des jeunes femmes sportives.

design:



INTÉRÊT DU LOGICIEL HOLISANÉ DANS LA DÉTECTION DU STRESS OXYDATIF CHEZ DES JEUNES FEMMES SPORTIVES

# CONCLUSION

# POPULATION



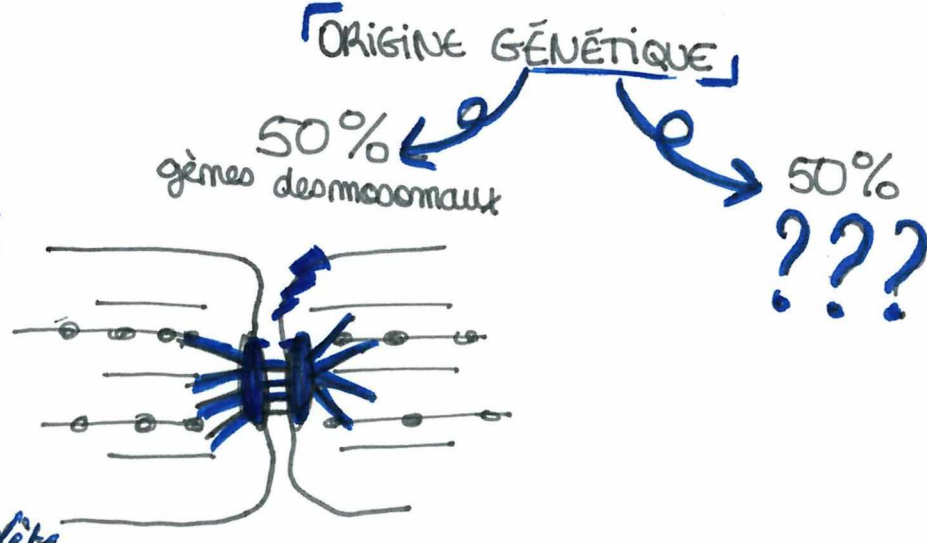
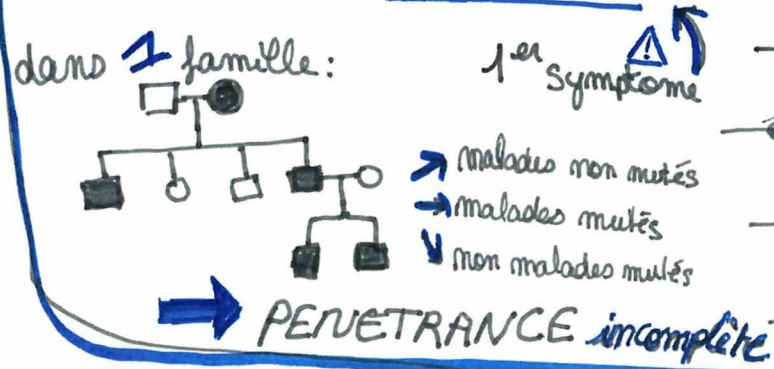
- \* 4 femmes
- \* 18-25 ans
- \* 6h sport d'endurance / semaine

# RÉSULTATS

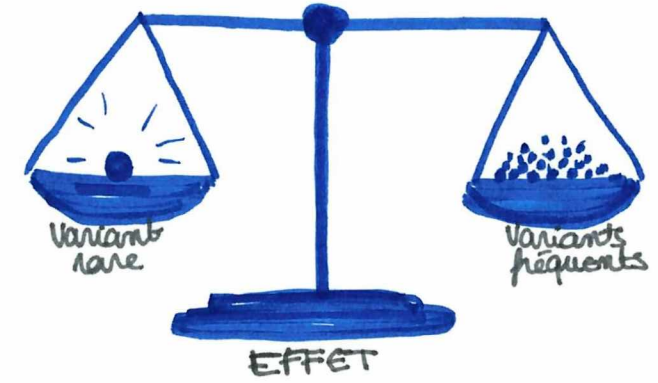


# CARDIOMYOPATHIE ARYTHMOGÈNE

- o maladie rare
- o patients jeunes
- o arythmies → **MORT SUBITE**

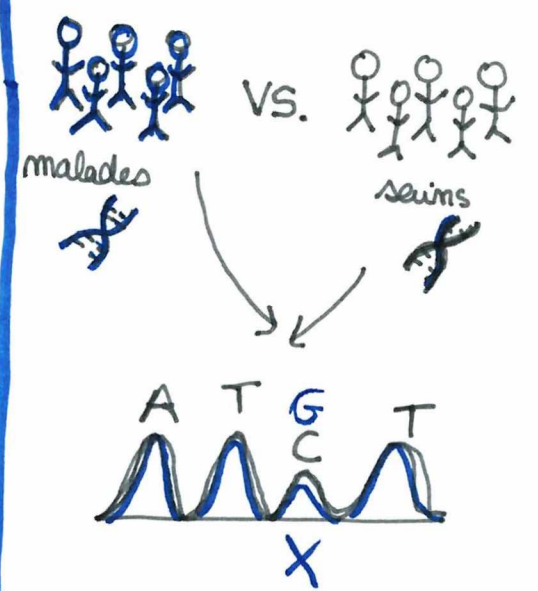


Les variants fréquents jouent-ils un rôle dans la transmission et la sévérité de la pathologie?



Alia RUFFIER  
Team 1  
INSTITUT DU THORAX

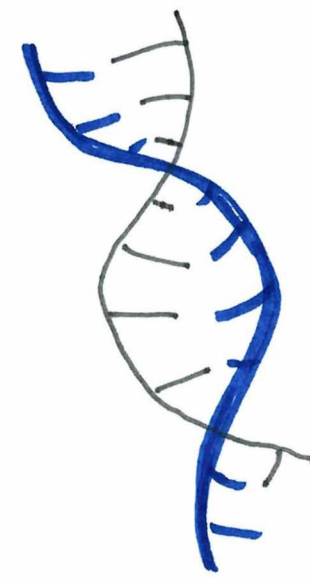
## COMMENT?



identification d'un variant souvent présent chez les malades mais pas les sains

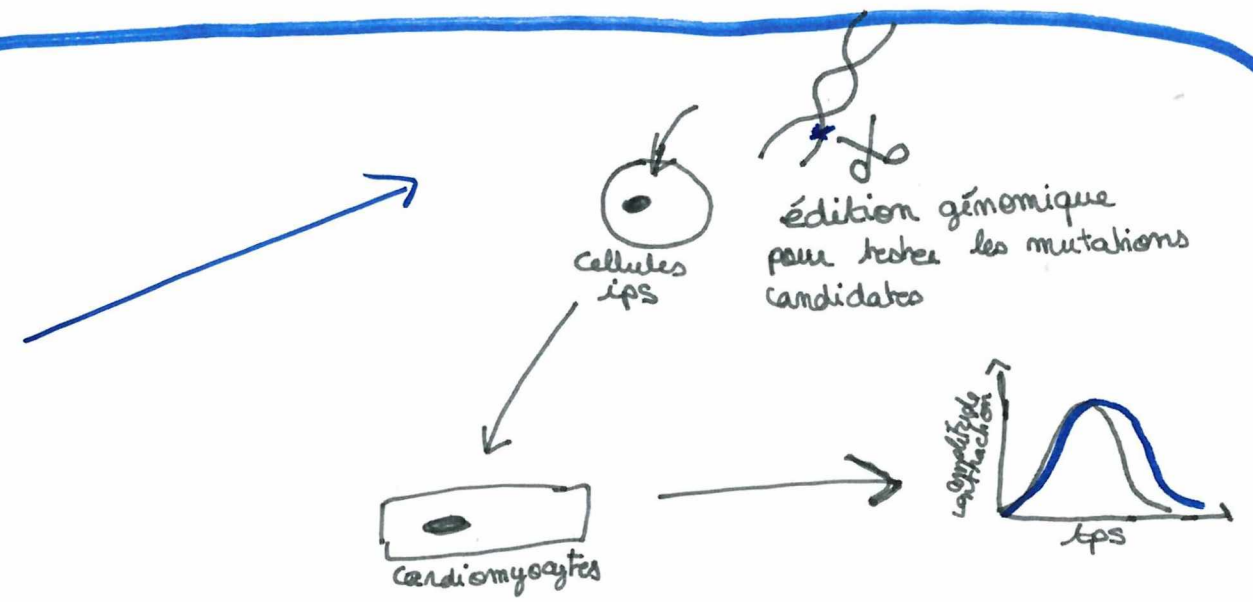
↳ pathologique?

- ROLE?
  - GENE?
  - EXPRESSION?
  - RÉGULATION?
  - FACTEUR DE TRANSCRIPTION?
- LEON ENHACEN



# ROLE DES VARIANTS FRÉQUENTS

dans les PATHOLOGIES CARDIAQUES à RISQUE DE MORT SUBITE



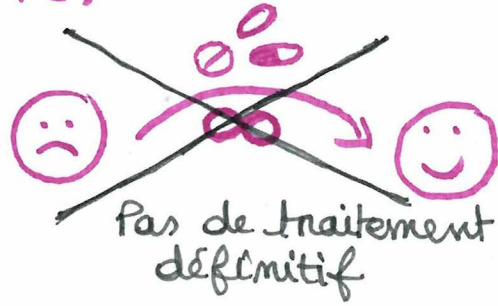
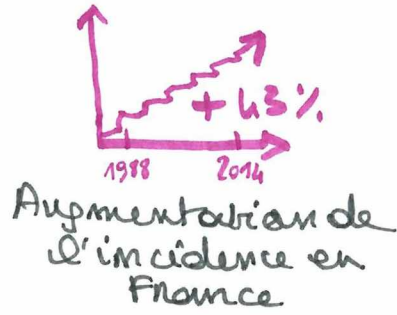
## POUR LA SUITE

- dépistage ↑
- prévention ↑
- nouvelles pistes thérapeutiques ↑

→ AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE

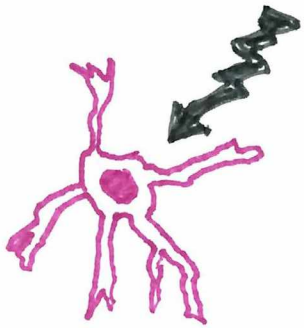
# CONTEXTE

## Maladie de Crohn (MC)



## 2 Constats

INSERM-TENS



Rôle des cellules Gliales entériques important sur l'homéostasie de la Barrière épithéliale intestinale

→ altérées dans MC

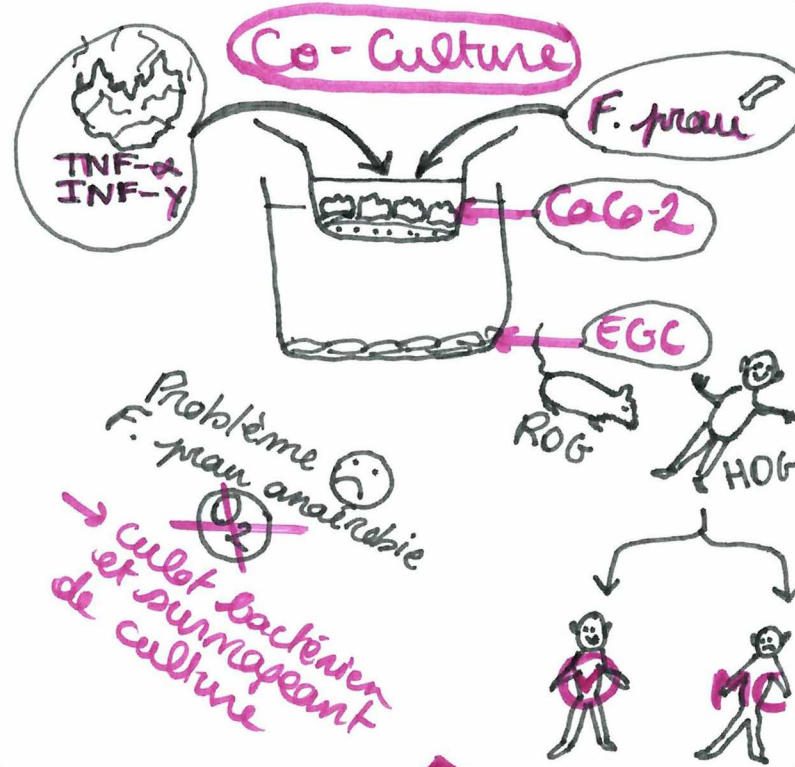


Rôle de *Faecalibacterium prausnitzii* anti-inflammatoire.

*F. prau* (jusqu'à 5% du microbiote)

→ disparaît du microbiote commensal des patients atteints de MC

# MODÈLE



# PROBLEMATIQUE

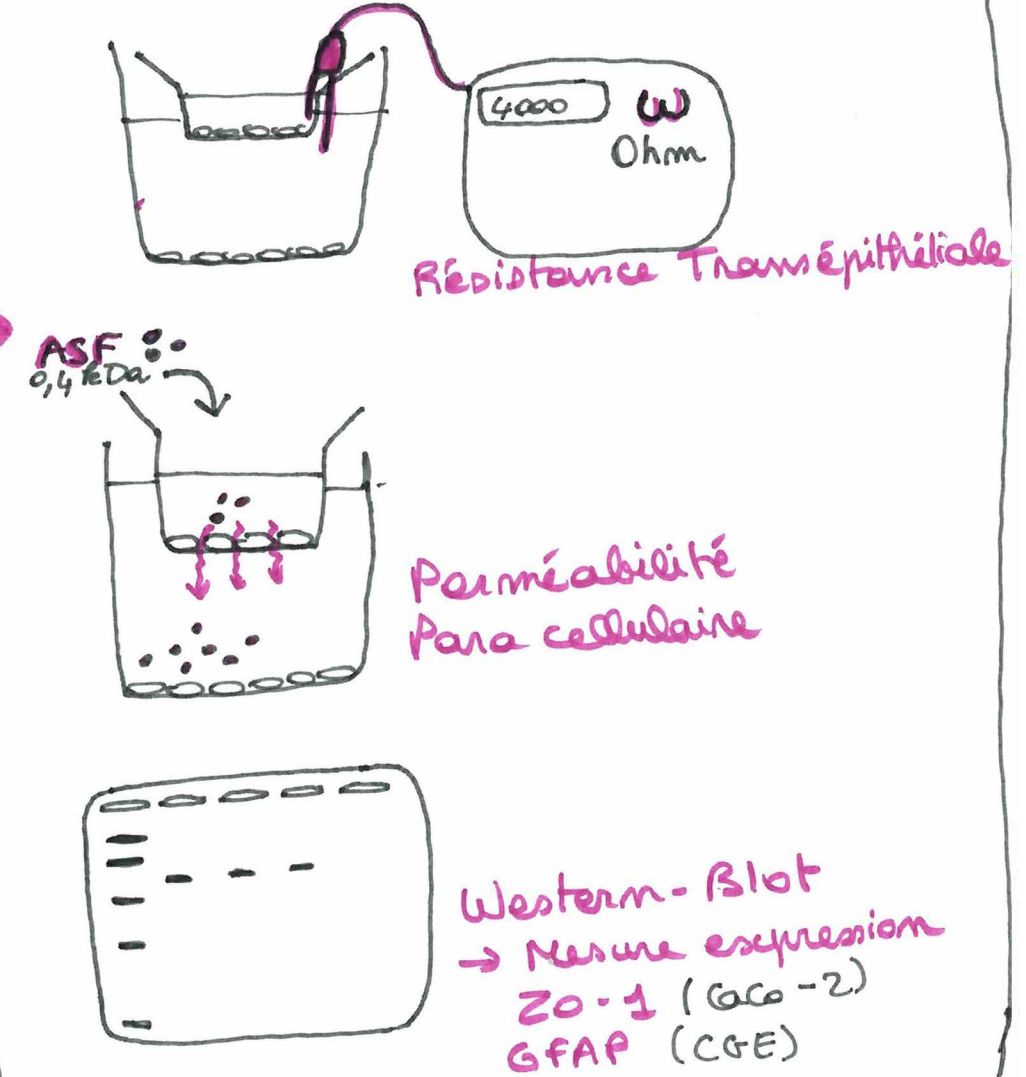
*F. prau* a-t-elle des propriétés de renforcement de la BEI plus importante grâce à la stimulation des CGE ?



# CONCLUSION

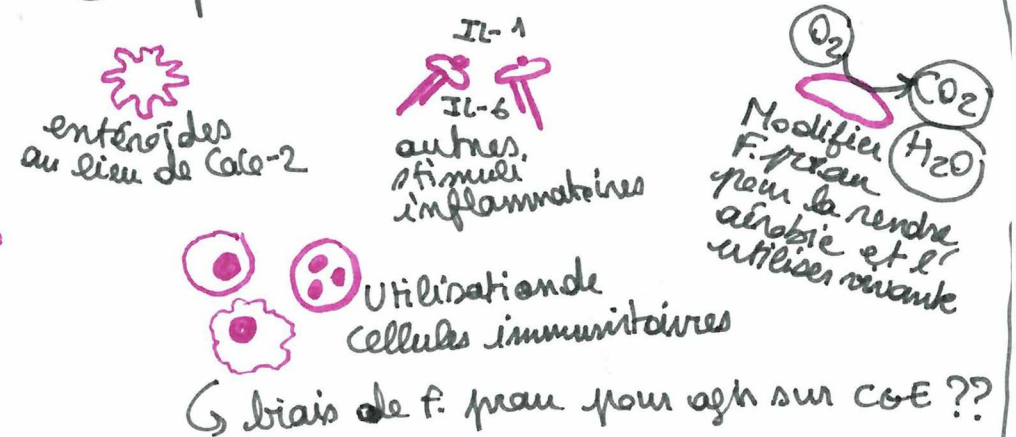
Ø d'effet de *F. prau* sur BEI  
 Ø de différence avec/sans CGE  
 Ø différence entre CGE MC ou ctrl  
*F. prau* ↓ réactivité gliale  
 Mais effet du surmoyant sur BEI avec ROG

# MÉTHODE



# PERSPECTIVES

Compléter le modèle:



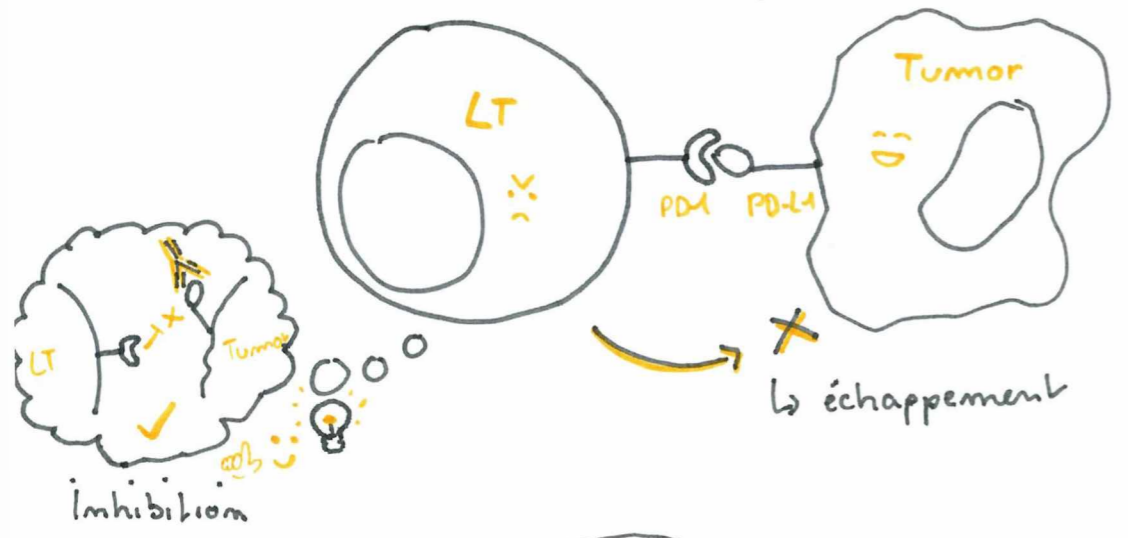


LT = Lymphocyte T

Liaison empêche l'attaque du LT

Quemlin	LE BORGNE
CRCI2NA	i.c.o

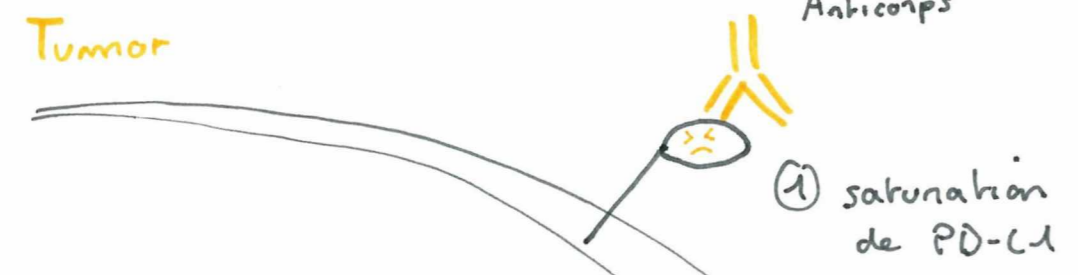
Tumeur mangée par le LT



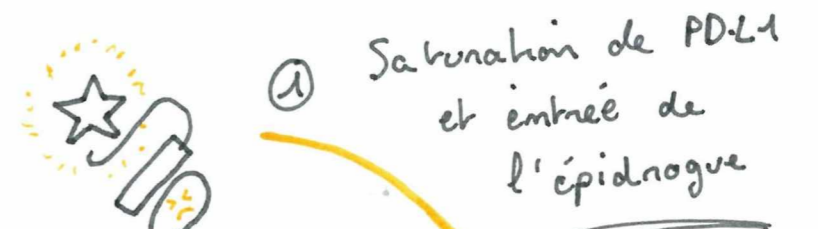
INHIBER L'INTERACTION PD-1/PD-L1 ET LES REPROGRAMMATIONS EPIGENETIQUES GRÂCE À DES PEPTIDES BIFONCTIONNELS

Mais...

Enfin...



Alors...



2 reprogrammation épigénétique

3 Compensation → échappement maintenu

3 Absence de Compensation

2 inhibition de la Méthylation ADN



Tumeur

**START**  
**CONTEXTE**  
 de syndrome de Brugada

→ FIBRILLATION VENTRICULAIRE



MORT SUBITE  
 CARDIAQUE



→ HEREDITAIRE

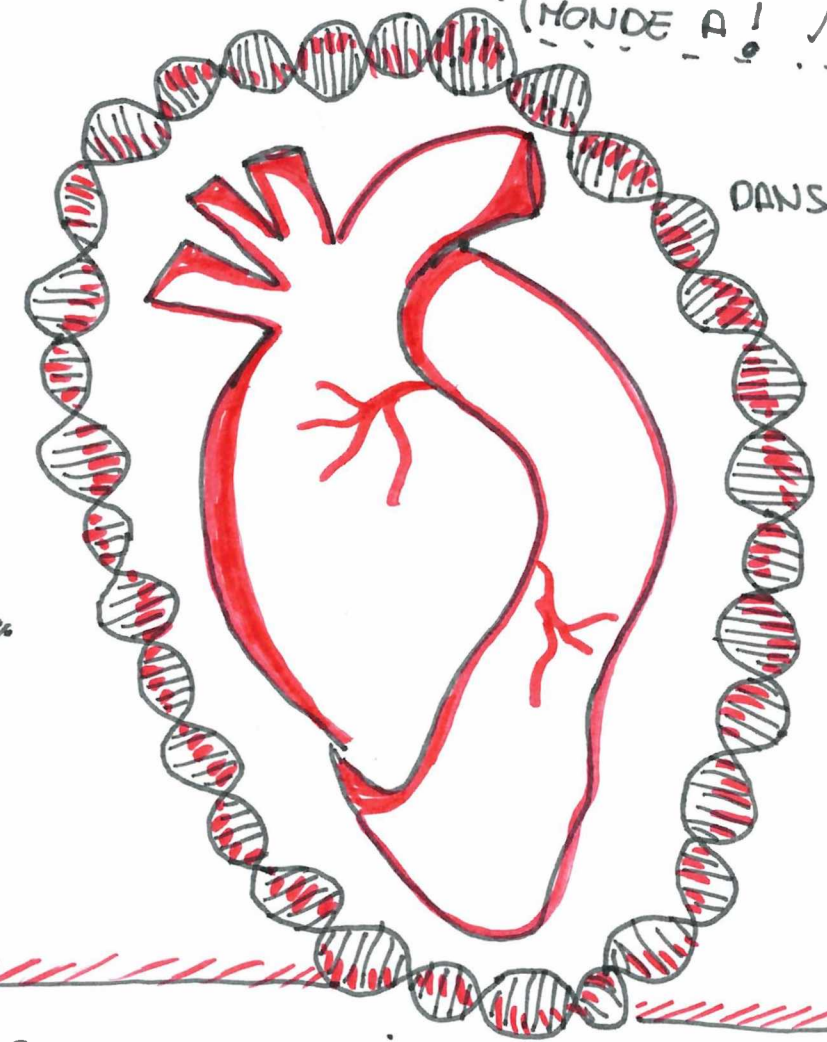
1 CAS  
 2000

→ MALADIE DE L'ADULTE  
 ≈ 45 ANS

**HEREDITAIRE**



VARIANT RARE  
 +  
 VARIANT FREQUENT  
 (QUE TOUT LE MONDE A!)



DANS LE DEVELOPPEMENT  
 CARDIAQUE!

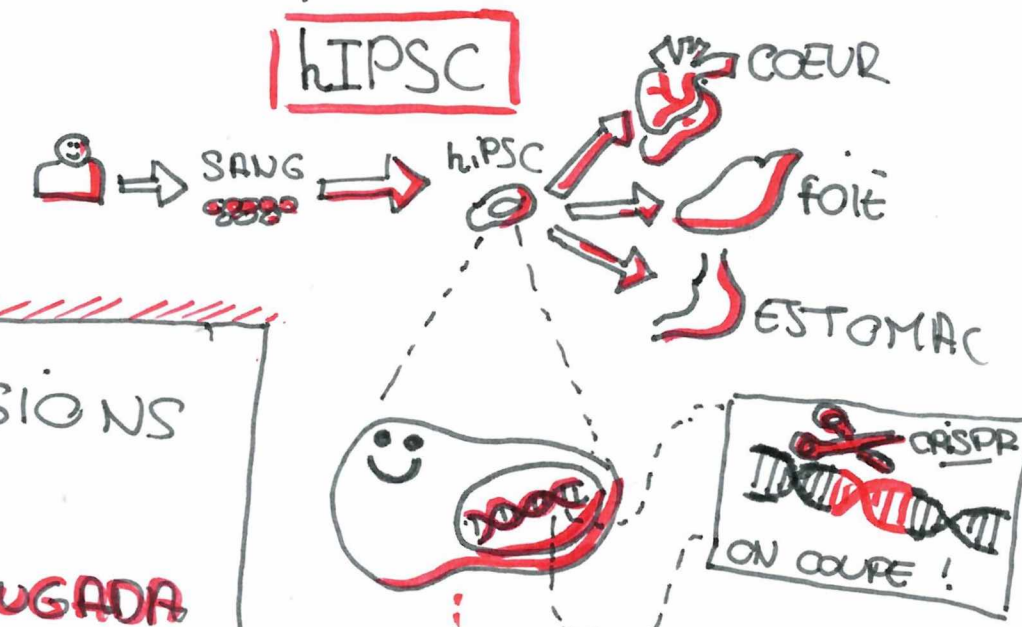


**HYPOTHESE**

POURQUOI CES  
 VARIANTS FREQUENTS  
 SONT  
 LIES AU BRUGADA ???  
 A QUOI SERVENT-ILS  
 DANS  
 LE DEVELOPPEMENT



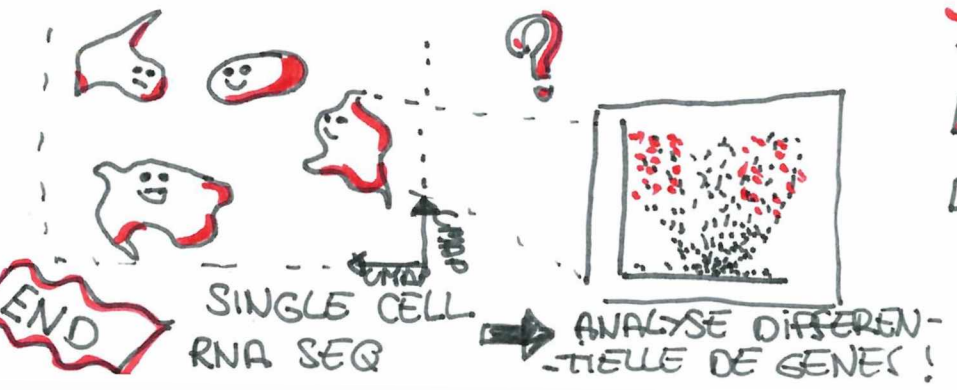
**METHODE(S)**



**ETUDE MOLECULAIRE**

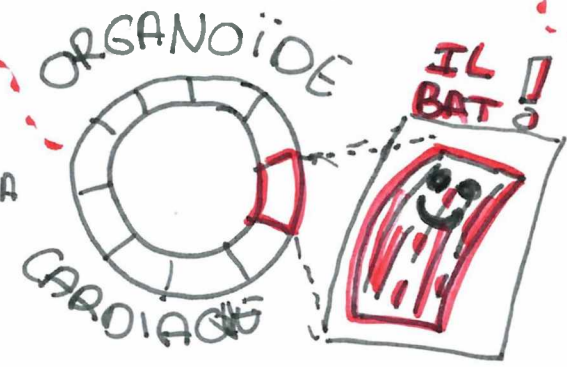
LES GENES S'EXPRIMENT!  
 (DE L'ADN.)  
 MAIS COMMENT SANS  
 CES REGIONS

CARACTERISATION DE REGIONS  
 NON-CODANTES  
 ASSOCIEES AU SYNDROME DE BRUGADA

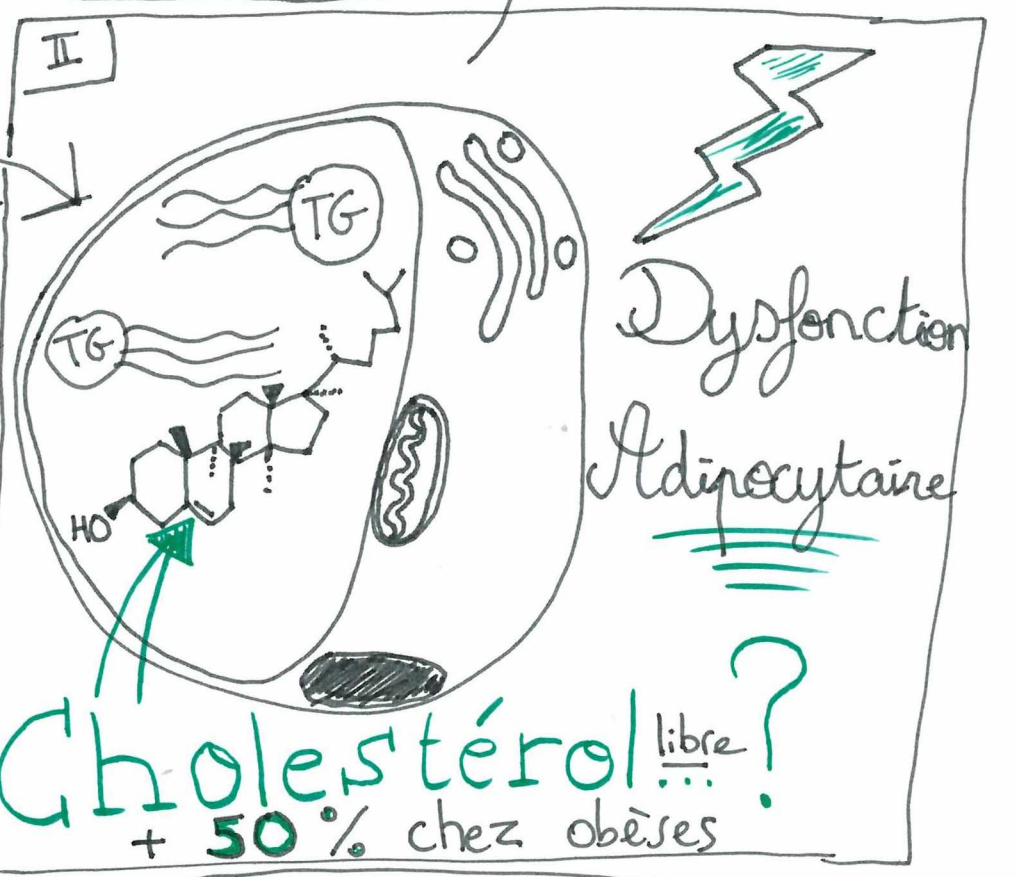
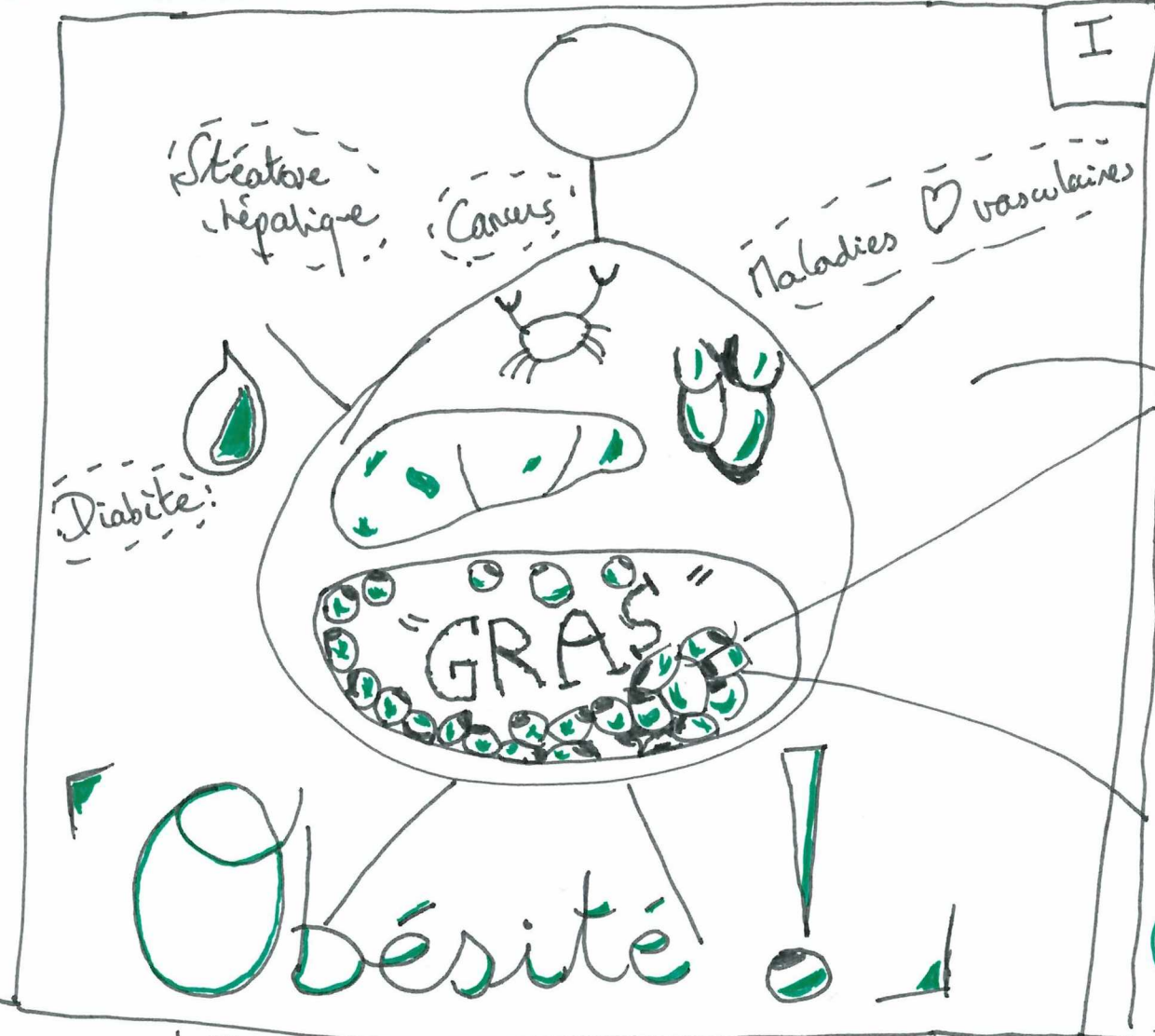
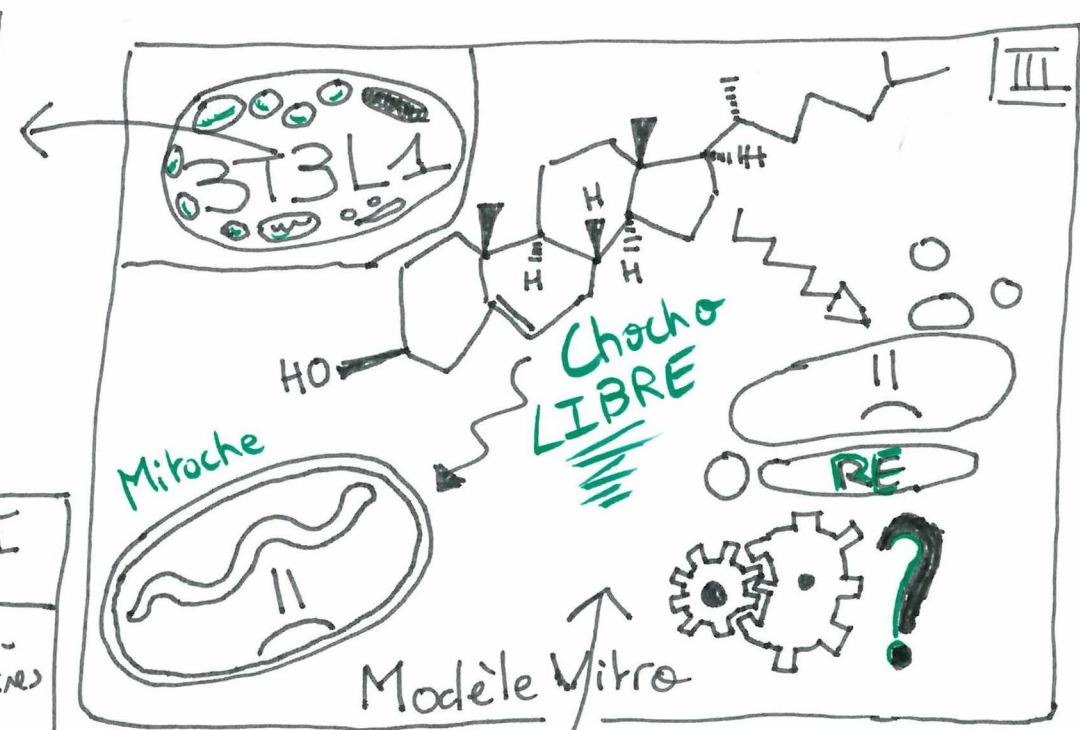
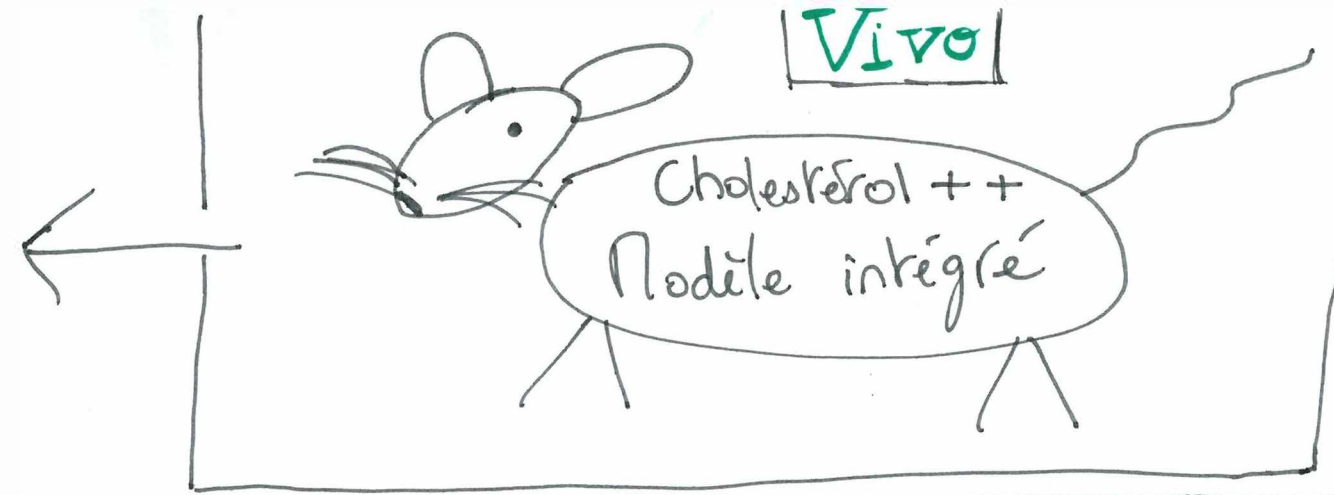


**ETUDE ELECTRIQUE**

→ Le coeur bat par l'electrique  
 → SANS CES REGIONS DE L'ADN, COMMENT BRUGADA  
 T-IL ?



LA preuve



Contexte

+ 1 Md Obèses

2024

**Problématique**

Innocare

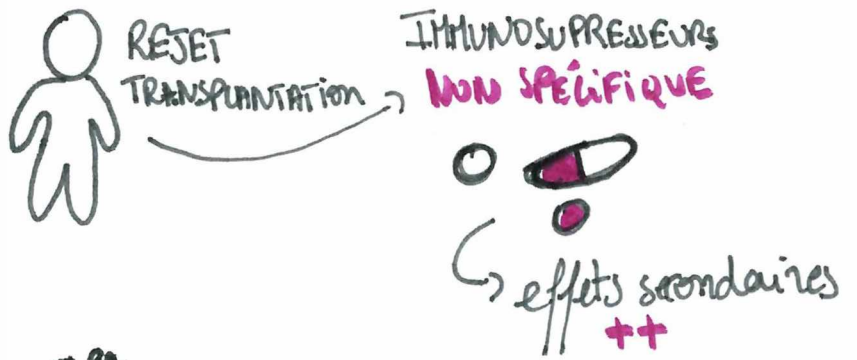
Emilie Charon

# Thérapie cellulaire universelle à partir de Lymphocytes T régulateurs

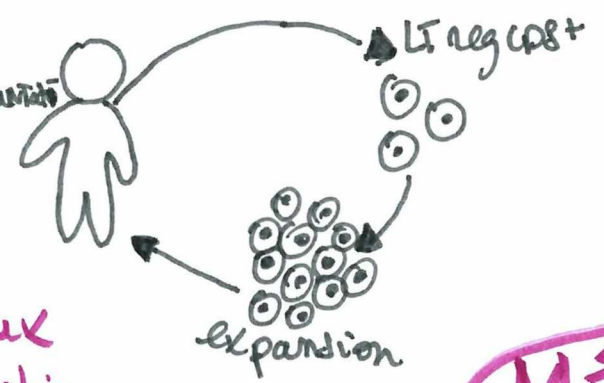
CR2Ti

CHARLEEN PLAISSE

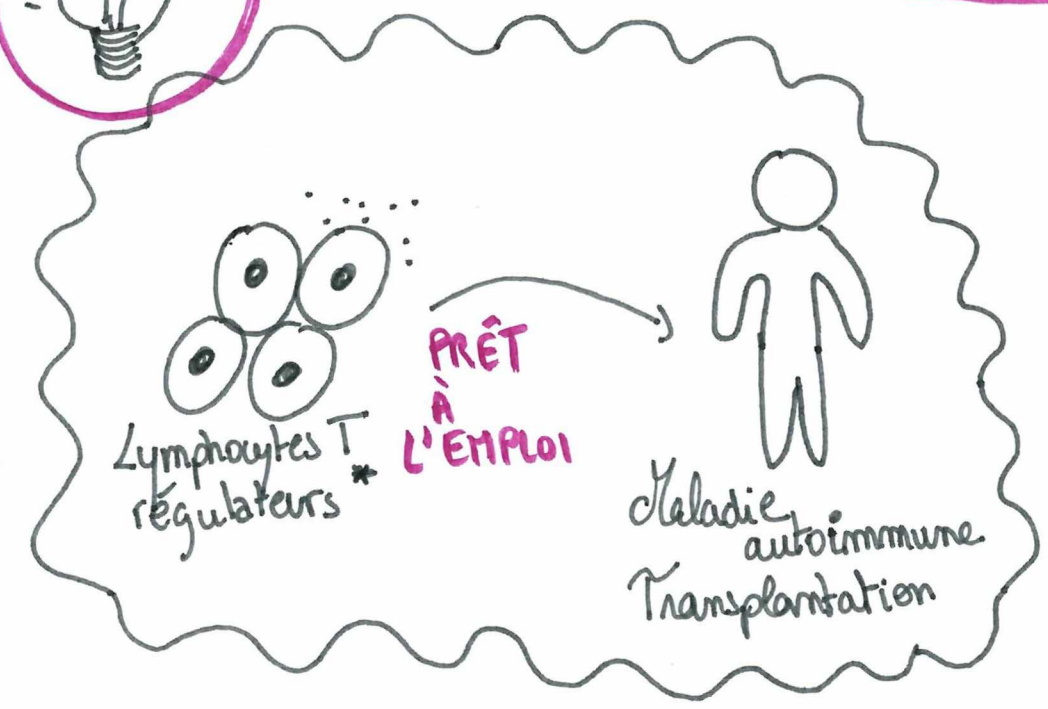
## CONTEXTE (?)



1<sup>er</sup> ESSAI CLINIQUE  
LT reg<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>

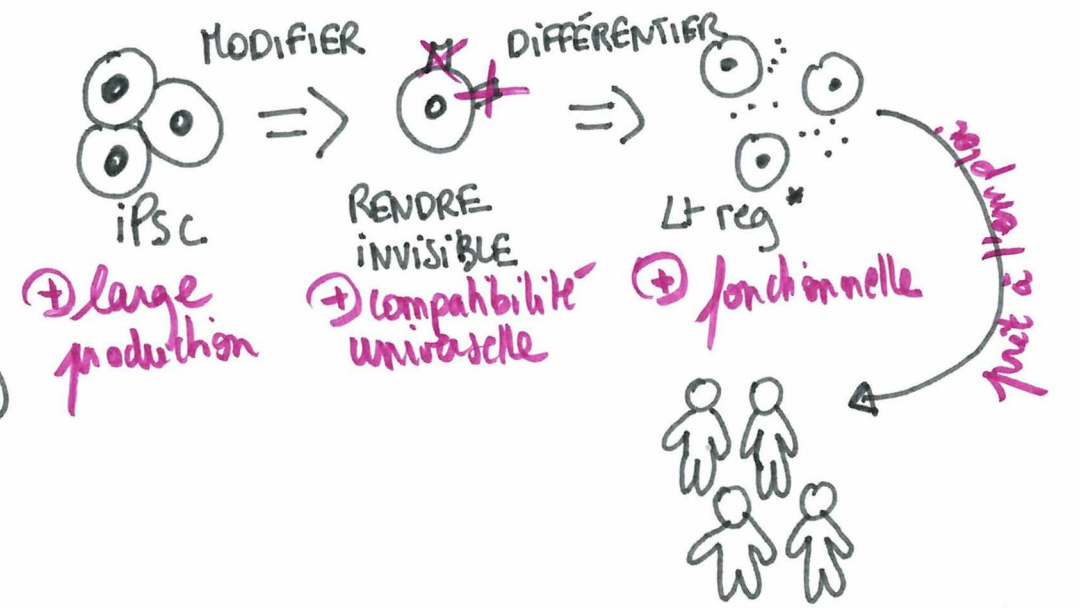


⚠️ coûteux  
⚠️ production longue



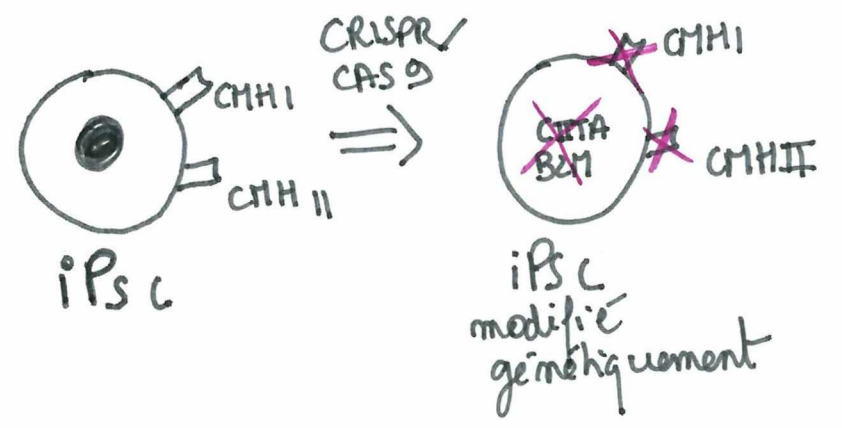
## OBJECTIF (?)

Thérapie cellulaire UNIVERSELLE

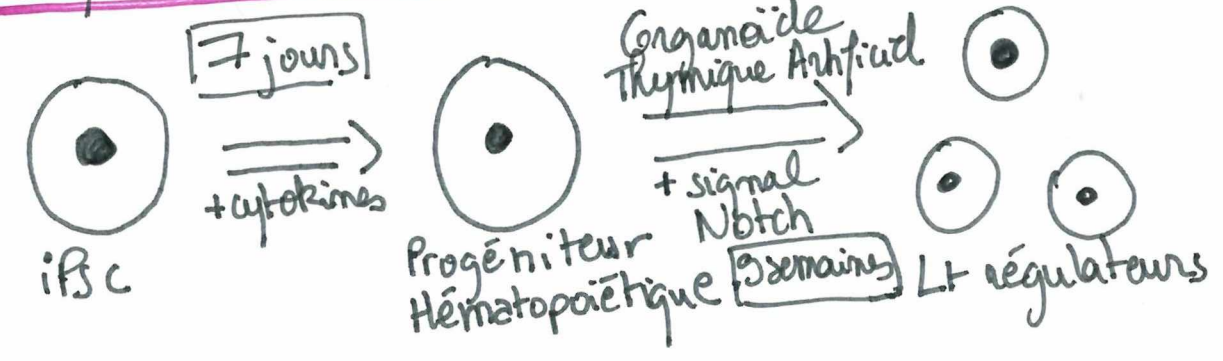


## MÉTHODE (?)

### 1 RENDRE INVISIBLE

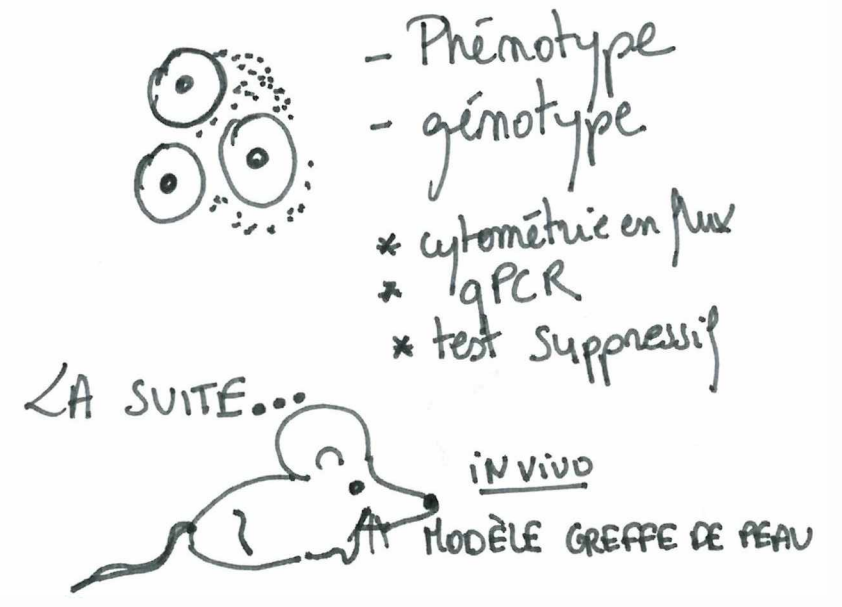


### 2 DIFFÉRENCIER



### 3 MATURER EN LT REG\*

### 4 VALIDATION FONCTIONNELLE



LA SUITE...

Emilie ROCHAARD

CR&TI

# Décryptage des voies de signalisation impliquées dans le développement embryonnaire



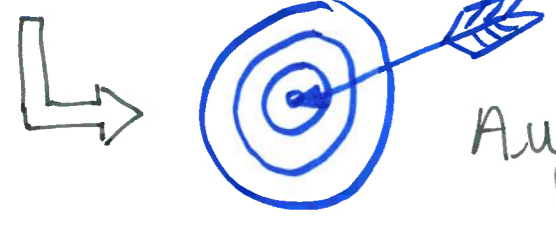
infertilité  
1 couple sur 6

Assistance médicale à la procréation



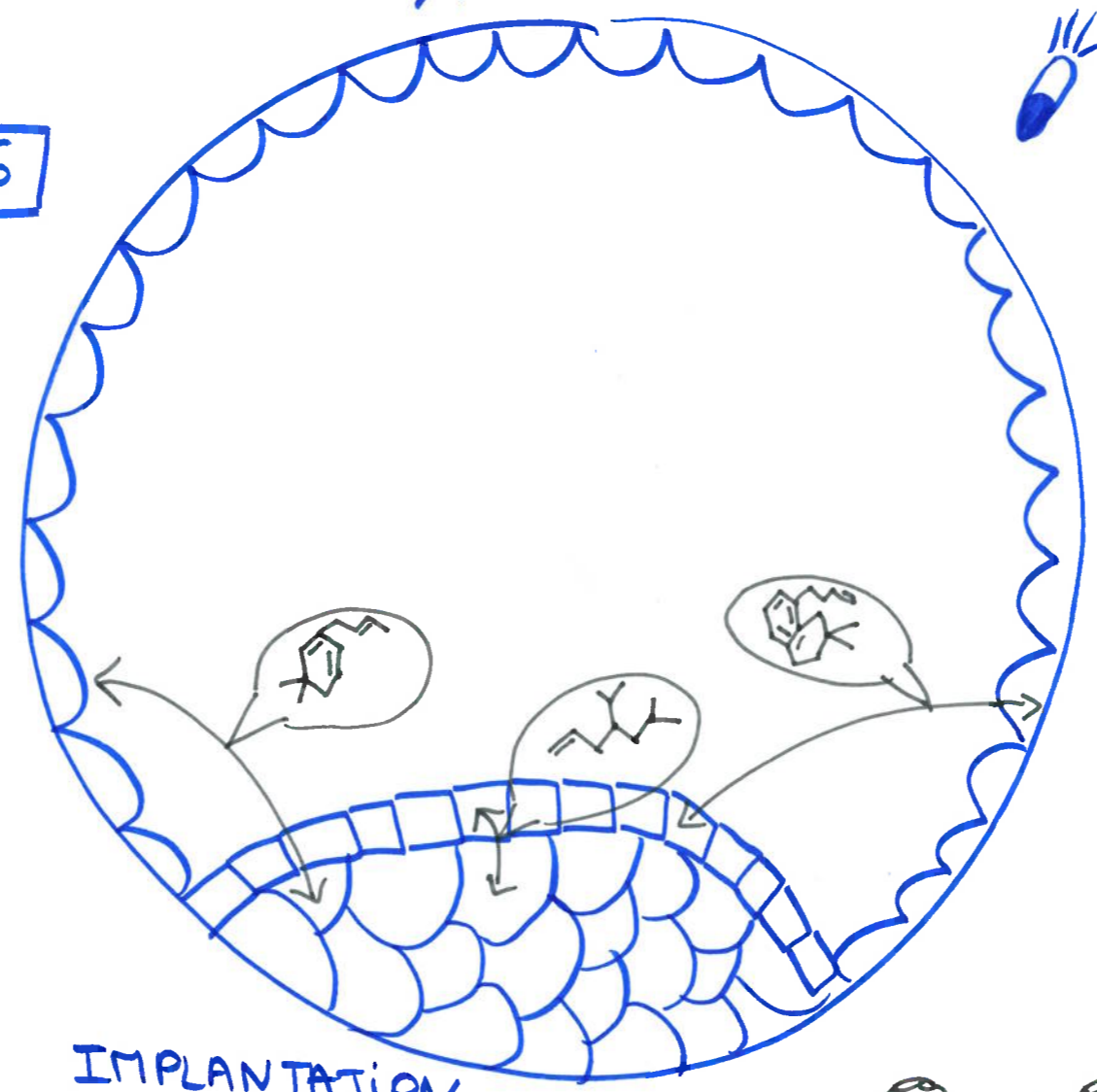
Fécondation In Vitro

25% de succès 😞



Augmenter les chances de réussite en FIV

- Améliorer développement embryonnaire
- Supplémentation milieu de culture
- Accélération



Essai Clinique

TAUX DE BLASTULATION

IMMUNOFLUORESCENCE

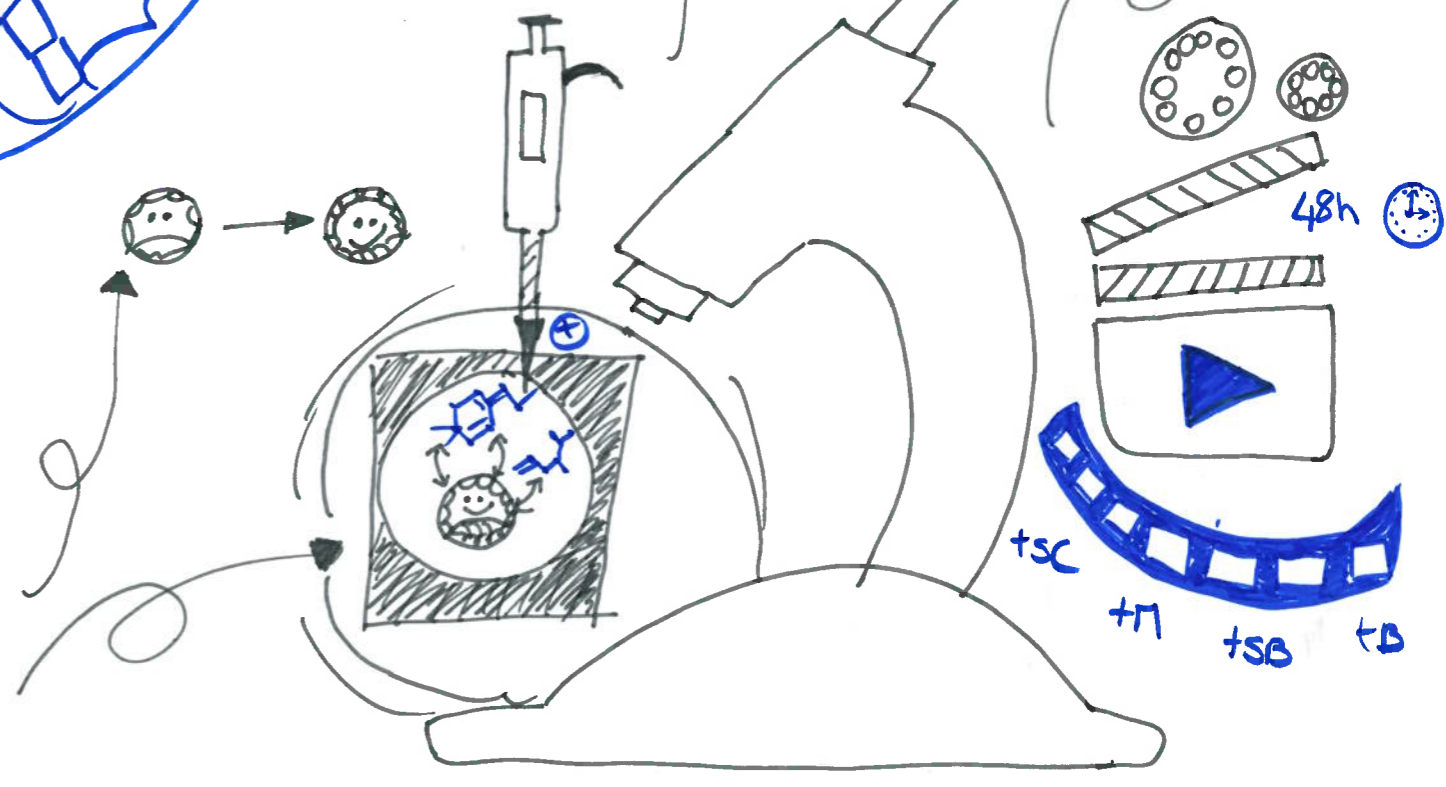
NOMBRE DE CELLULES/LIGNÉE

Hypoblaste  
épiblaste  
trophoblastes

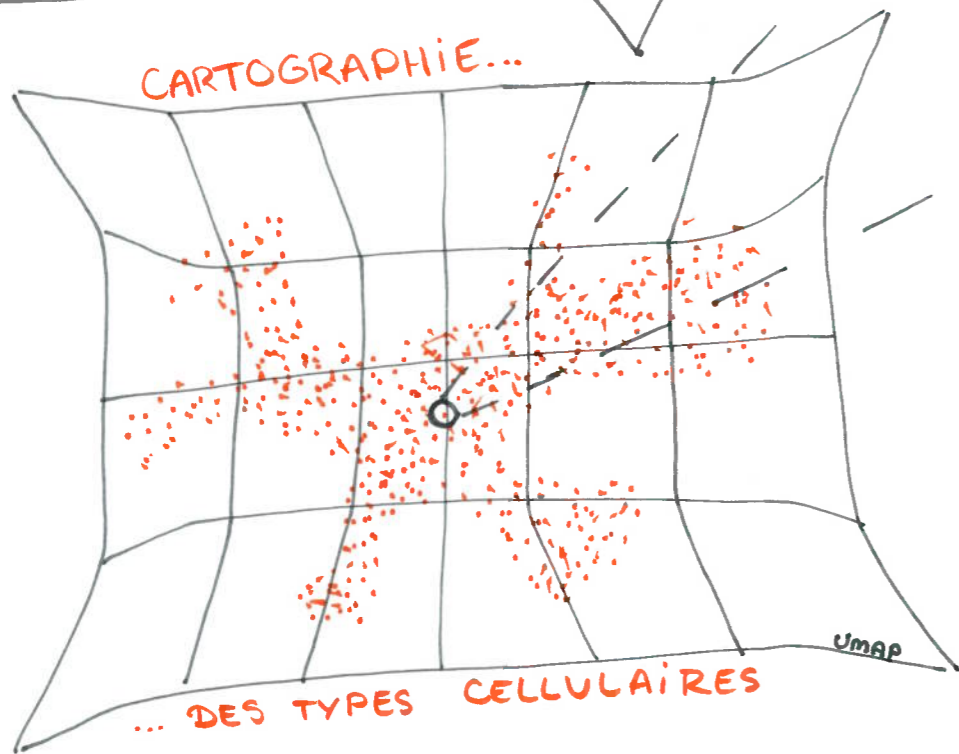
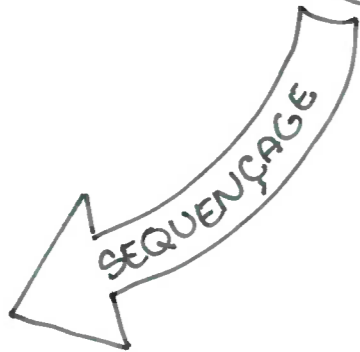
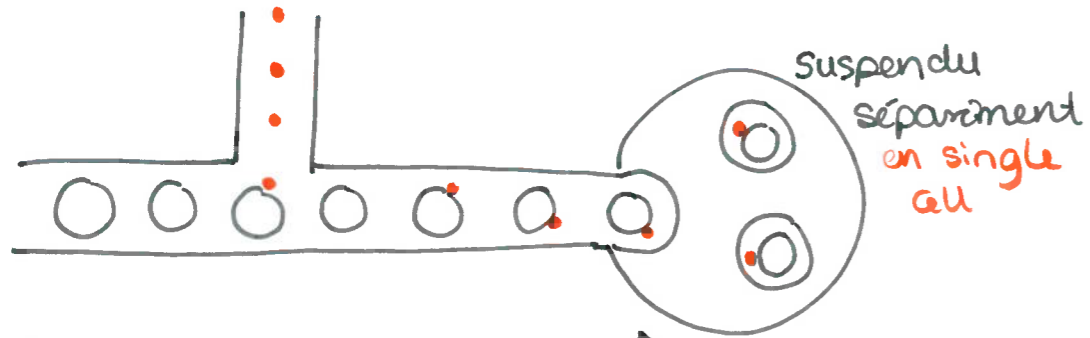
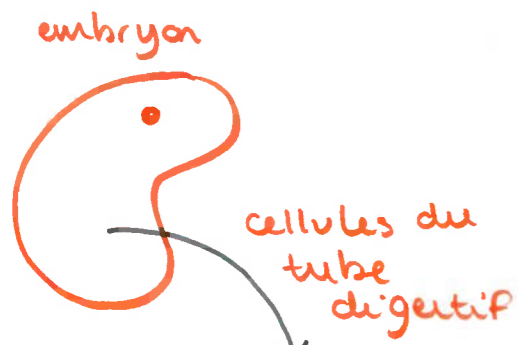
RNA SEQUENCING  
EXPRESSION DES GÈNES

DURÉE DE CHAQUE PHASE

IMPLANTATION ?

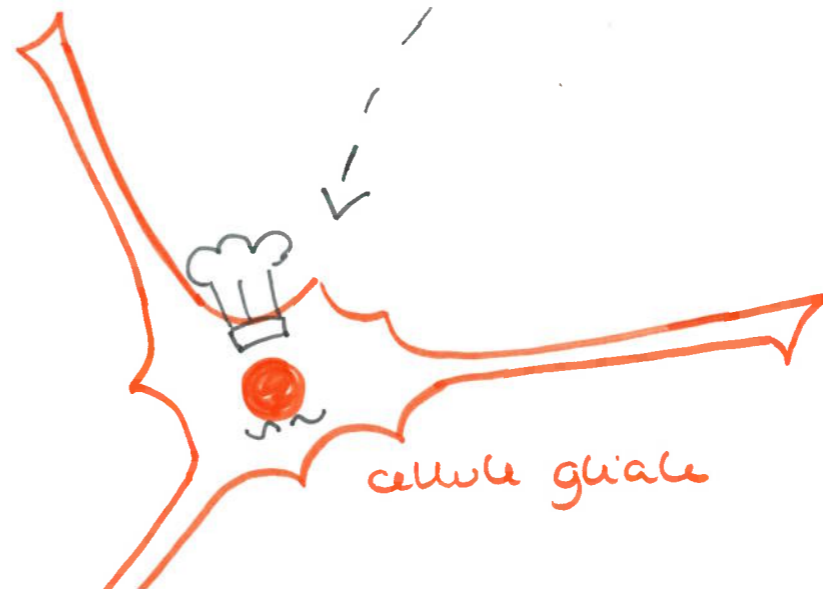
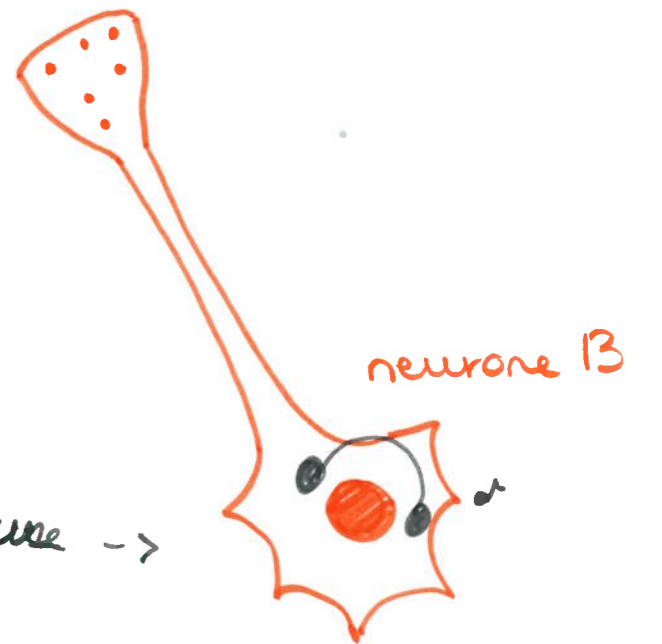
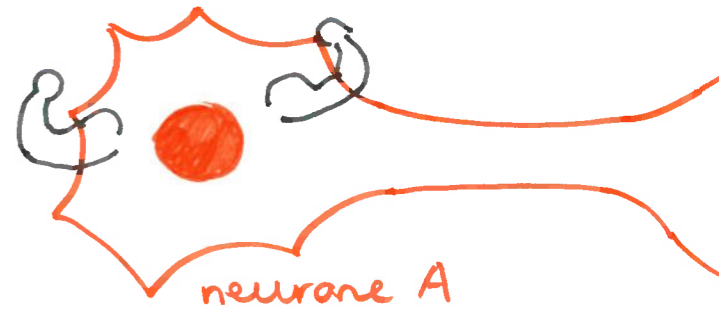


# Le Développement du Système nerveux entérique

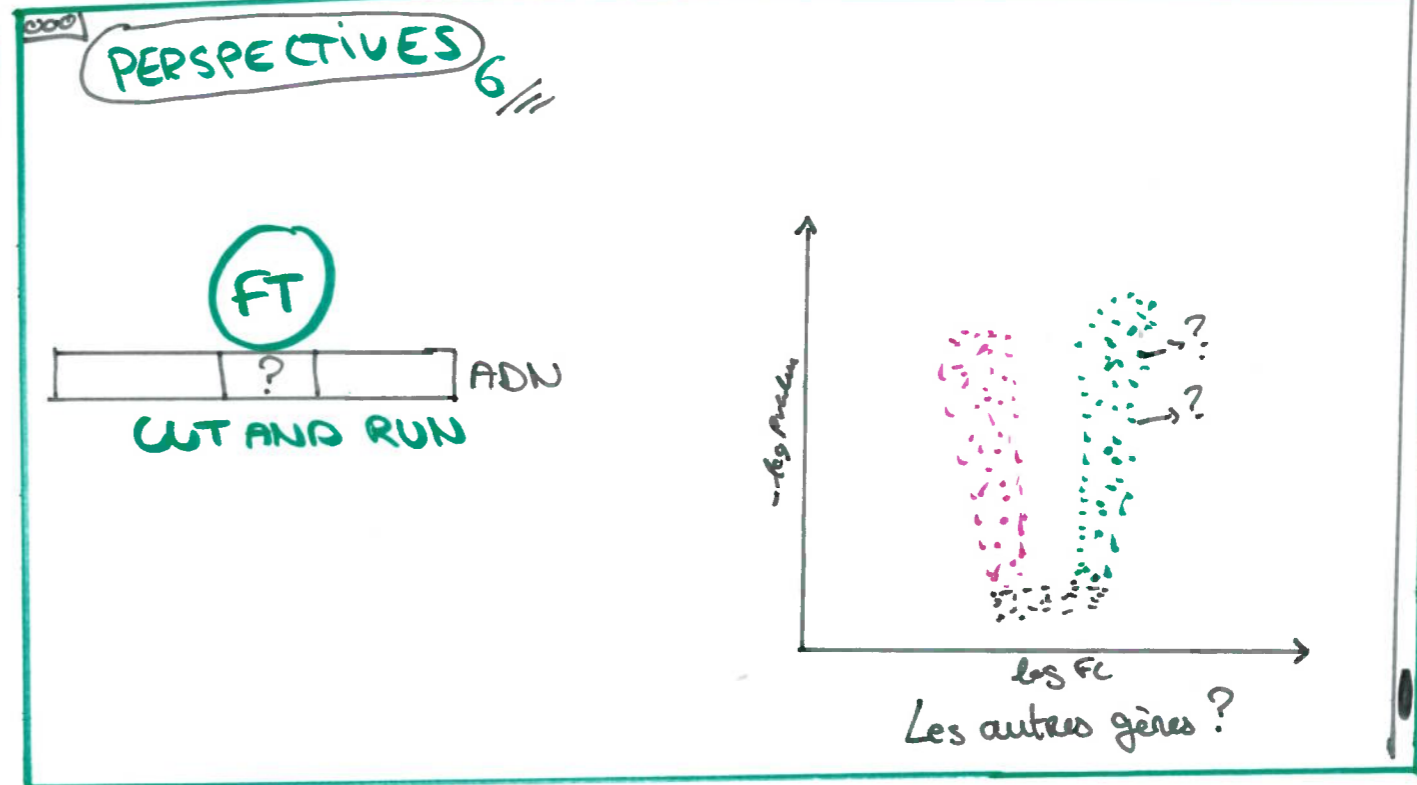
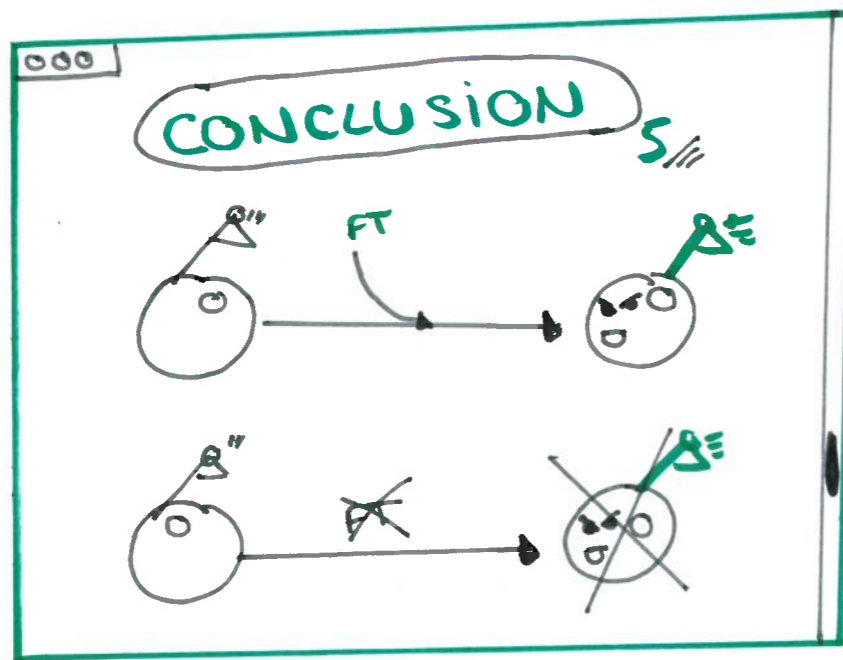
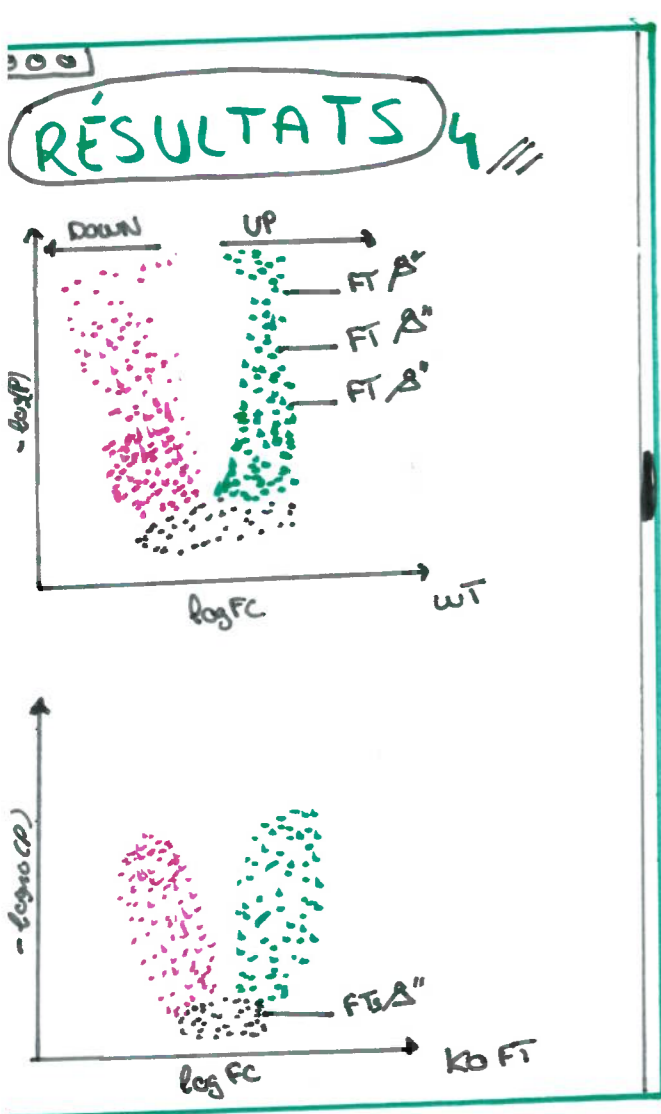
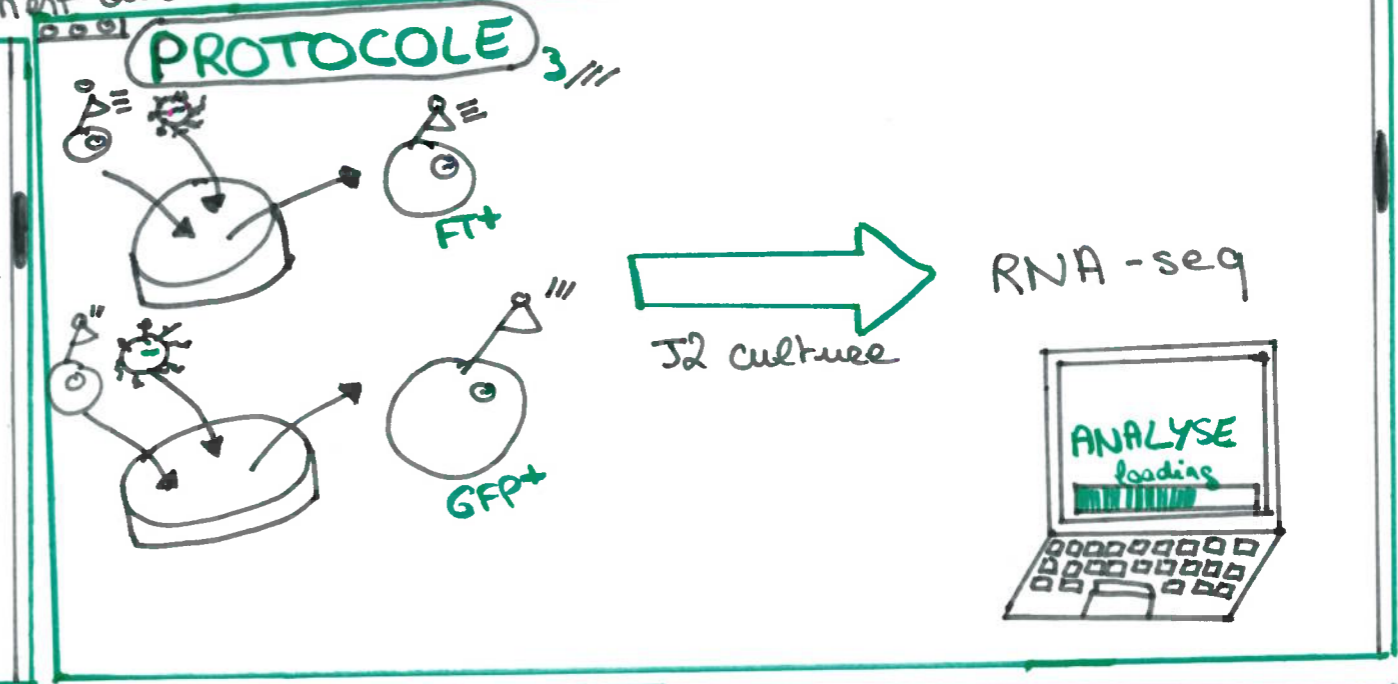
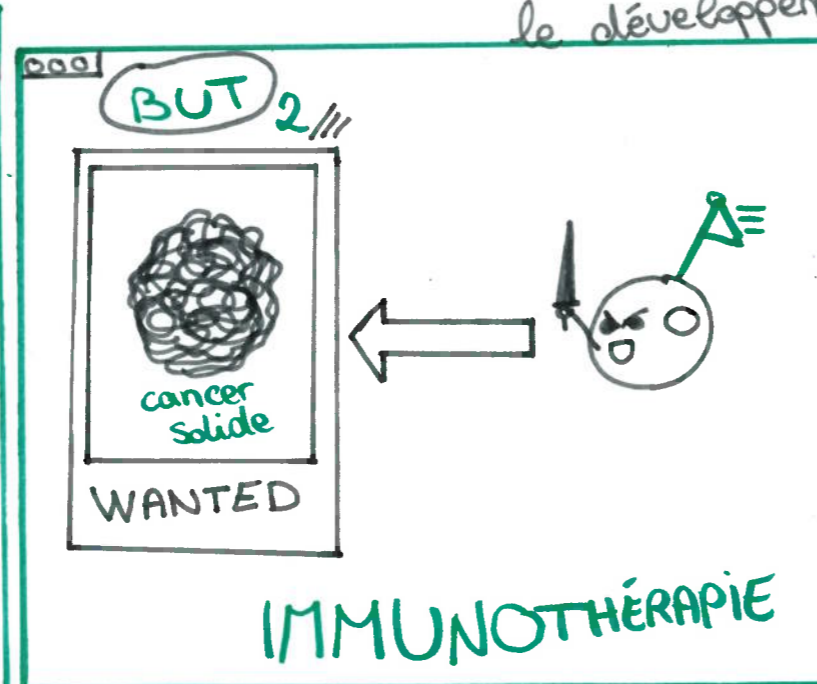
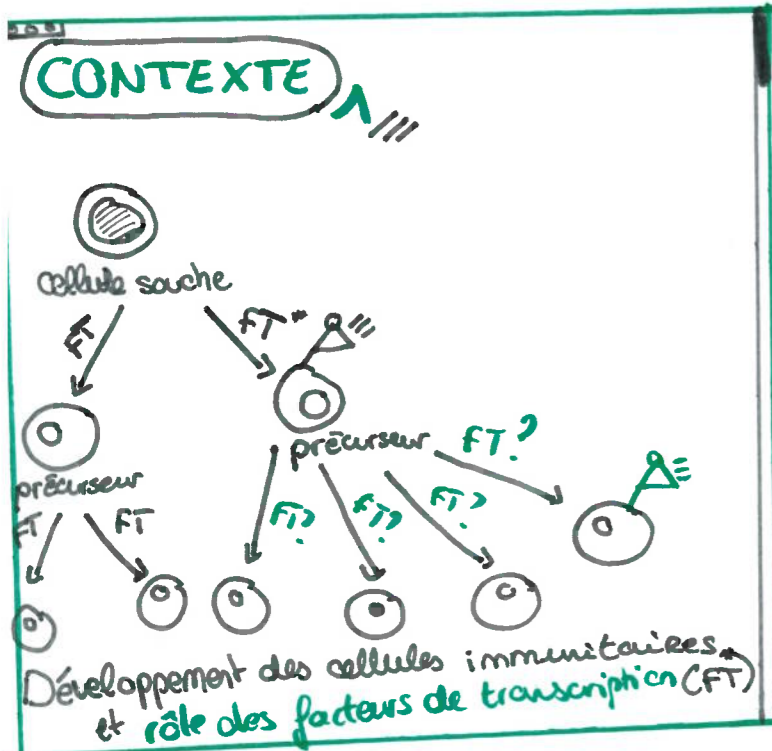


quels-devenir cellulaires

est possible par chaque



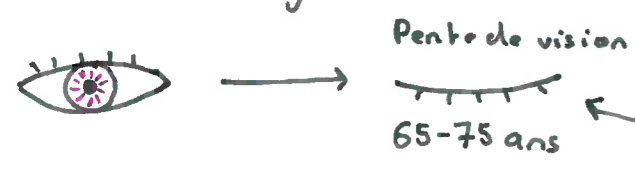
# Rôle des Facteurs de transcription dans le développement des cellules immunitaires



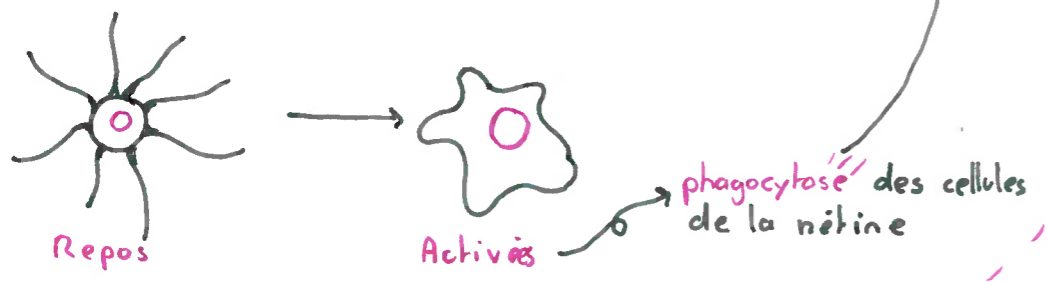
CRCI&NA  
ARTANO Eva  
CRCI&NA

# Contexte 1

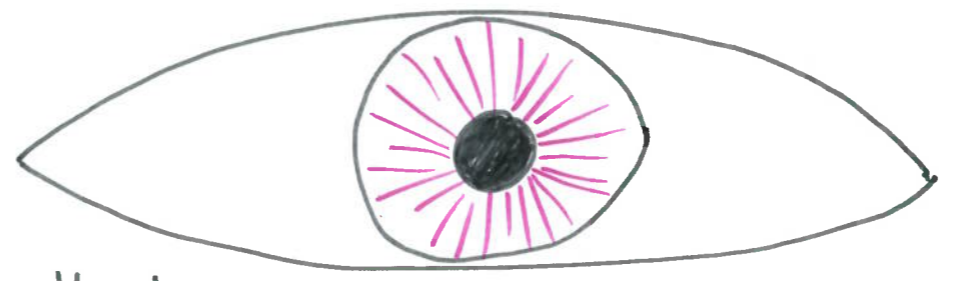
DMLA = Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age



Microglie = Cellule immunitaire du SNC



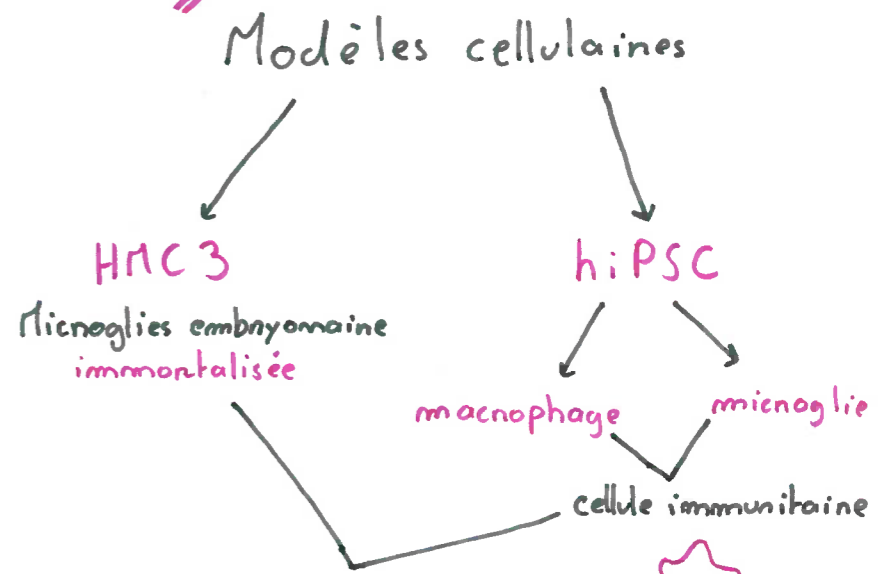
# Développement d'un modèle cellulaire pour l'étude des MICROGLIES



cellulaire pour l'étude des MICROGLIES

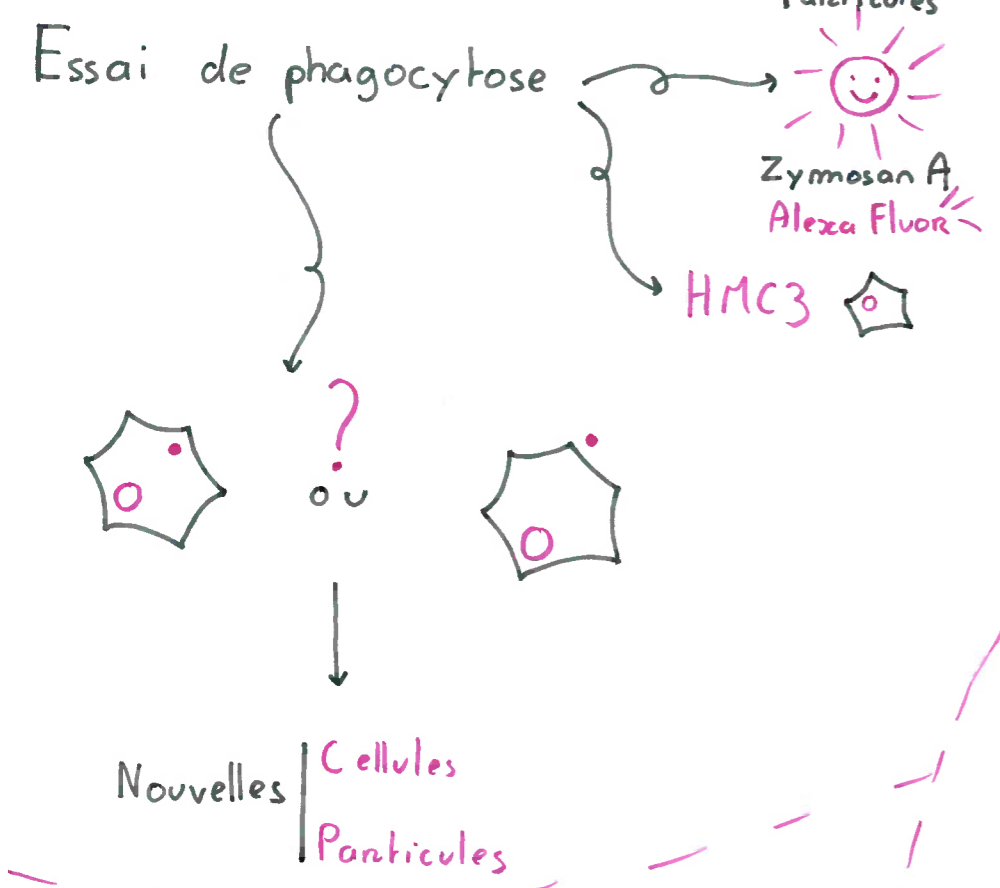
La suite 5  
Microglies + pHrodo = ?  
Microglies + AAV = ?

# But 2

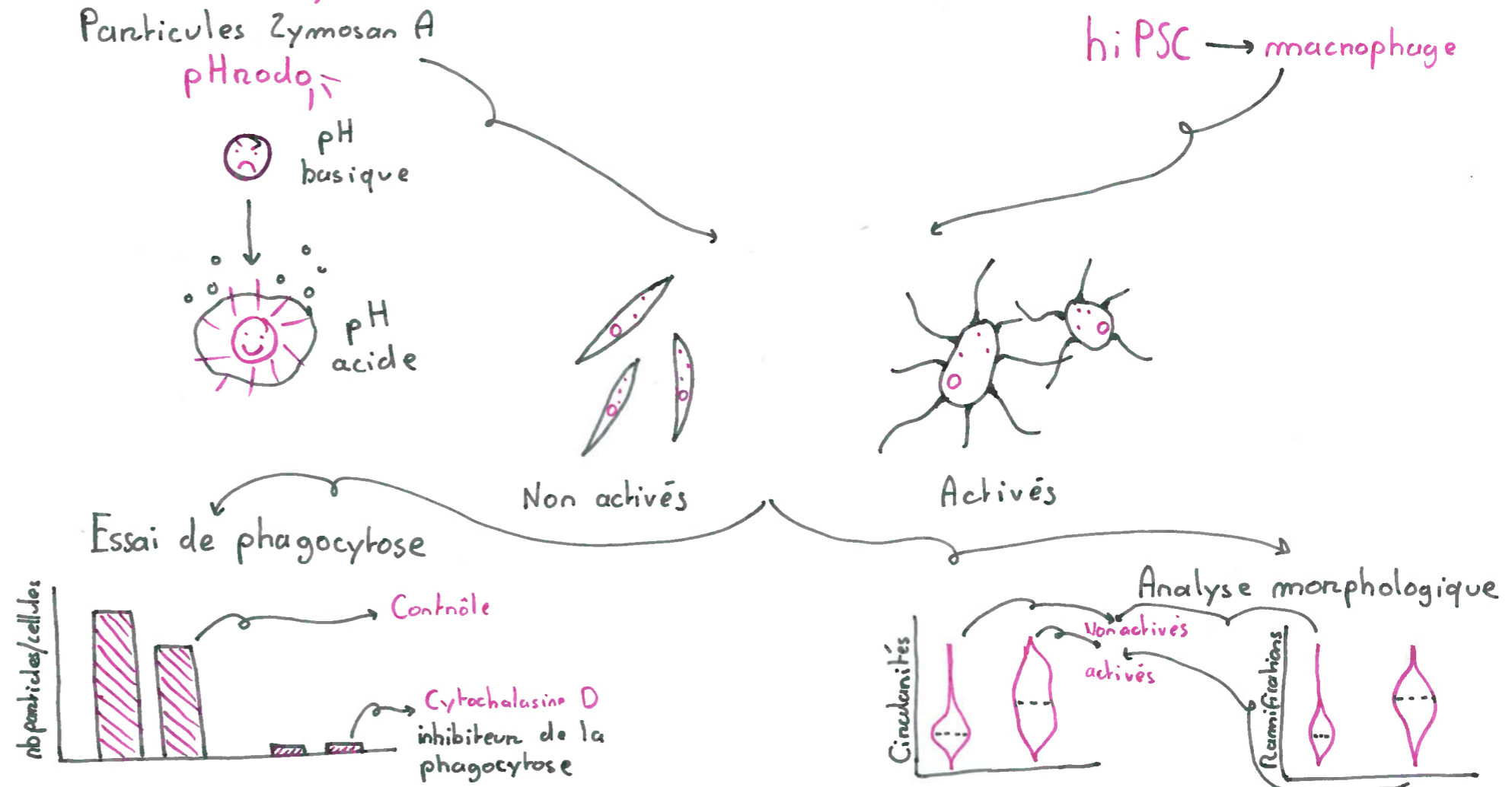


- Essai de phagocytose
- Analyse morphologique

# Partie 1 3



# Partie 2 4





# Développement d'un modèle in vitro axé sur l'inhibition du canal calcique TRPC3 dans les muscles squelettiques DMD (Dystrophie Musculaire de Duchenne)

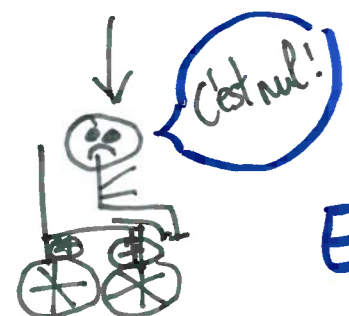
Par Morgane Biette

## Contexte

DMD Maladie génétique  
 1/5000 garçons à la naissance

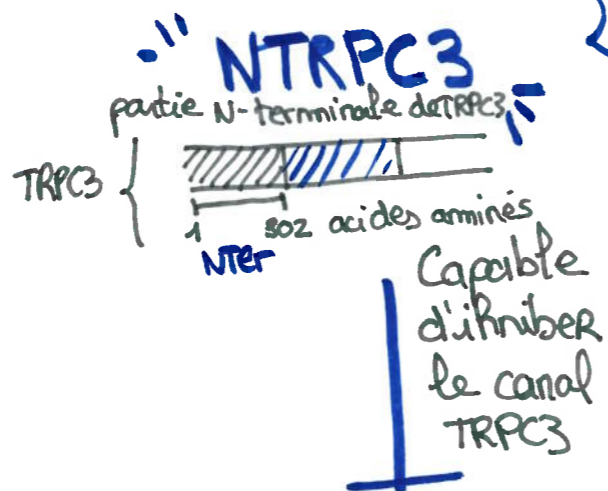


Dégénérescence des fibres musculaires



Et en plus...

- ↑ Perméabilité calcique : canal TRPC3
- ↓
- Activation protéolyse
- ↓
- Dysfonctionnement mitochondrial
- ↓
- † Mort des cellules musculaires



## But



cellules HEK293

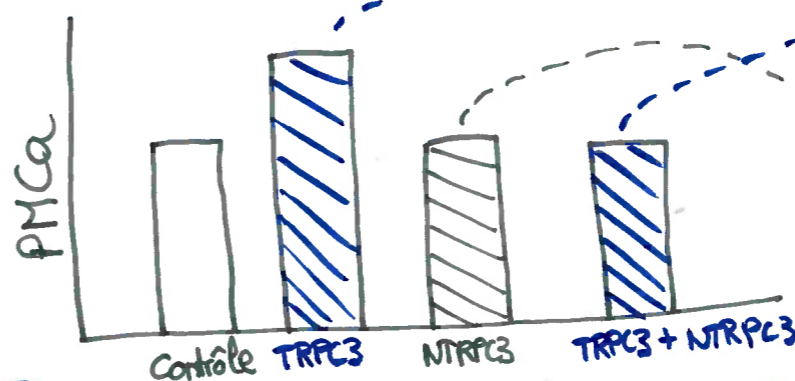
NTRPC3  
 TRPC3 (de rat)



Regarder la Perméabilité Membranaire au Calcium (PMCa)

mesures avec système Ionoptix

## Résultats



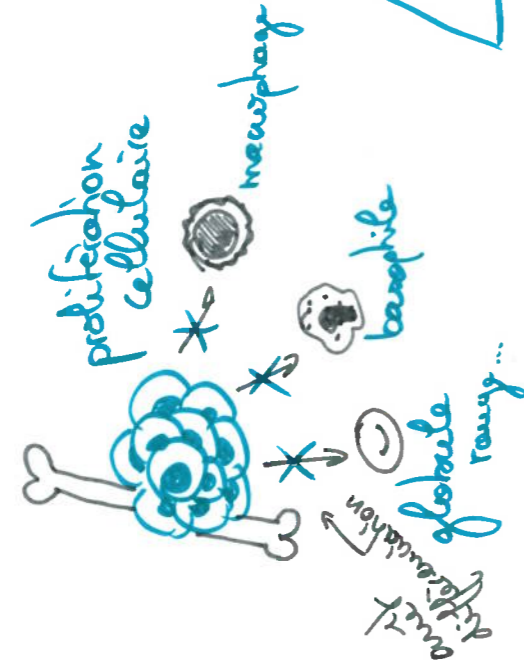
- TRPC3 ↑ la PMCa
- NTRPC3 inhibe l'activité de TRPC3
- NTRPC3 n'a pas d'effet sur le canal endogène

## Conclusion

- Modèle in vitro avec des résultats positifs
- Tester différents ratio de NTRPC3
- Passer chez le modèle de rat DMD<sup>mdx</sup>

# Étude du polymorphisme rs180795 (-174 G/C) de l'IL-6 dans la Leucémie Aiguë Myéloblastique

Contexte: Leucémie Aiguë Myéloblastique

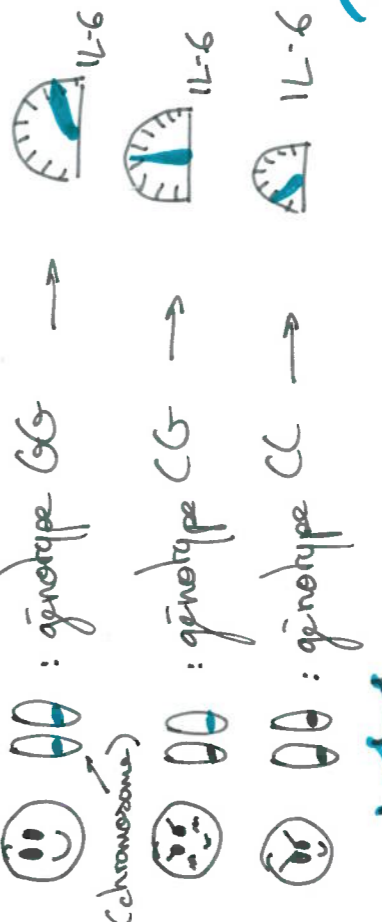
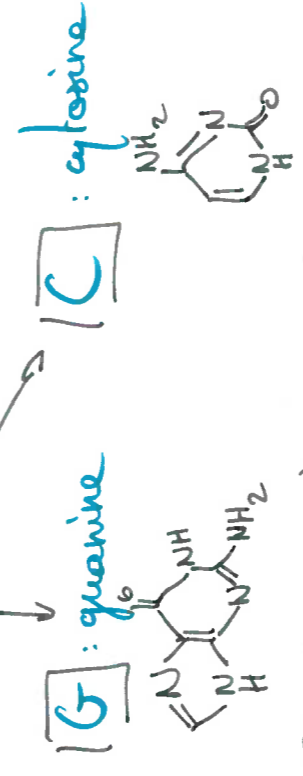


Symptômes: fatigue, défense immunitaire, anémie

IL-6 → pro-inflammatoire, différenciation cellulaire

## Le gène de l'IL-6

polymorphisme = variations! (mutations)

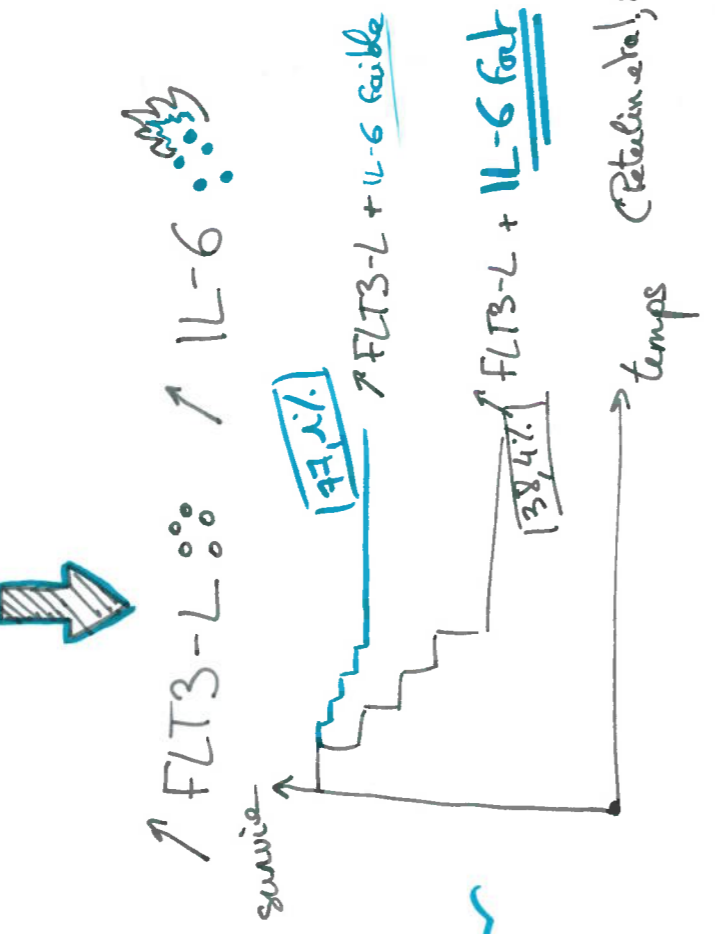


Hypothèse: IL-6 = pro-inflammatoire → cancer? LAM?

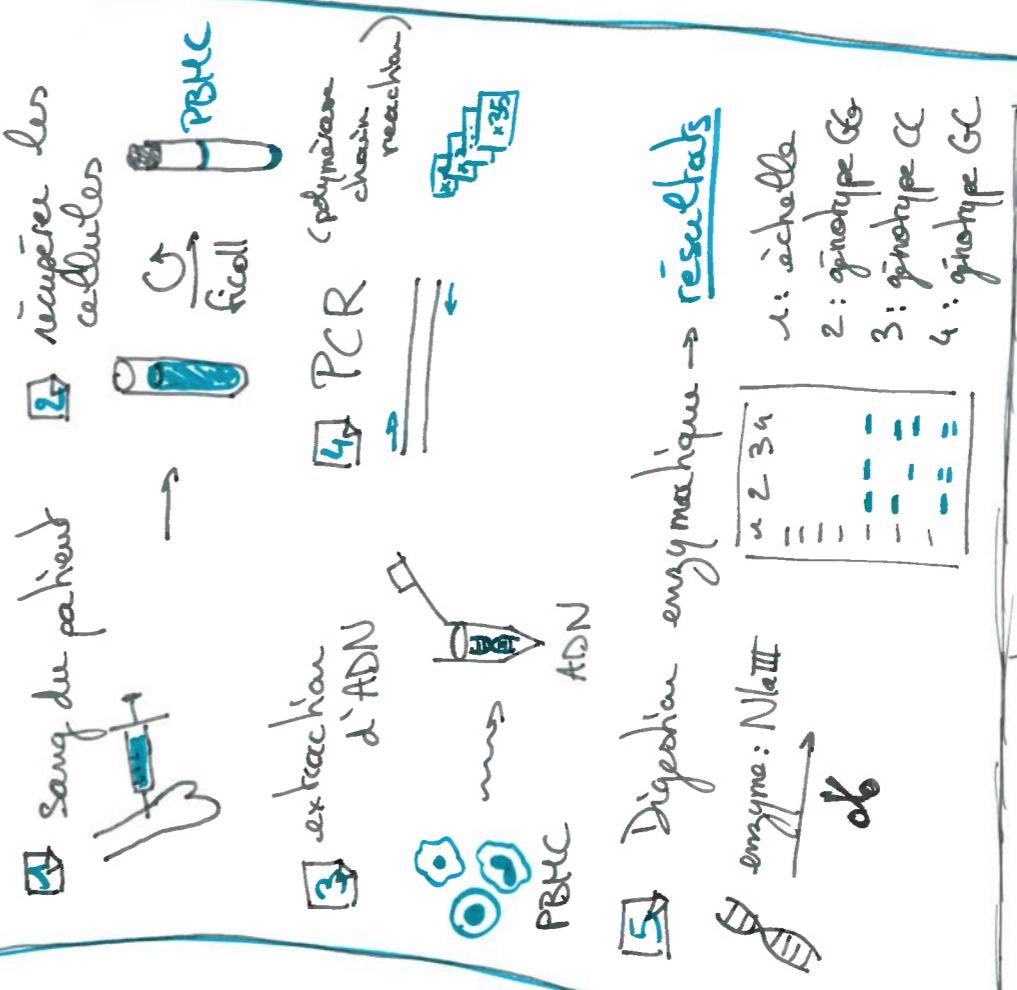
risque de LAM? CHU de Nantes (hématologie) + CRCI<sup>2</sup>-Na, Équipe 2

## Traitements de référence

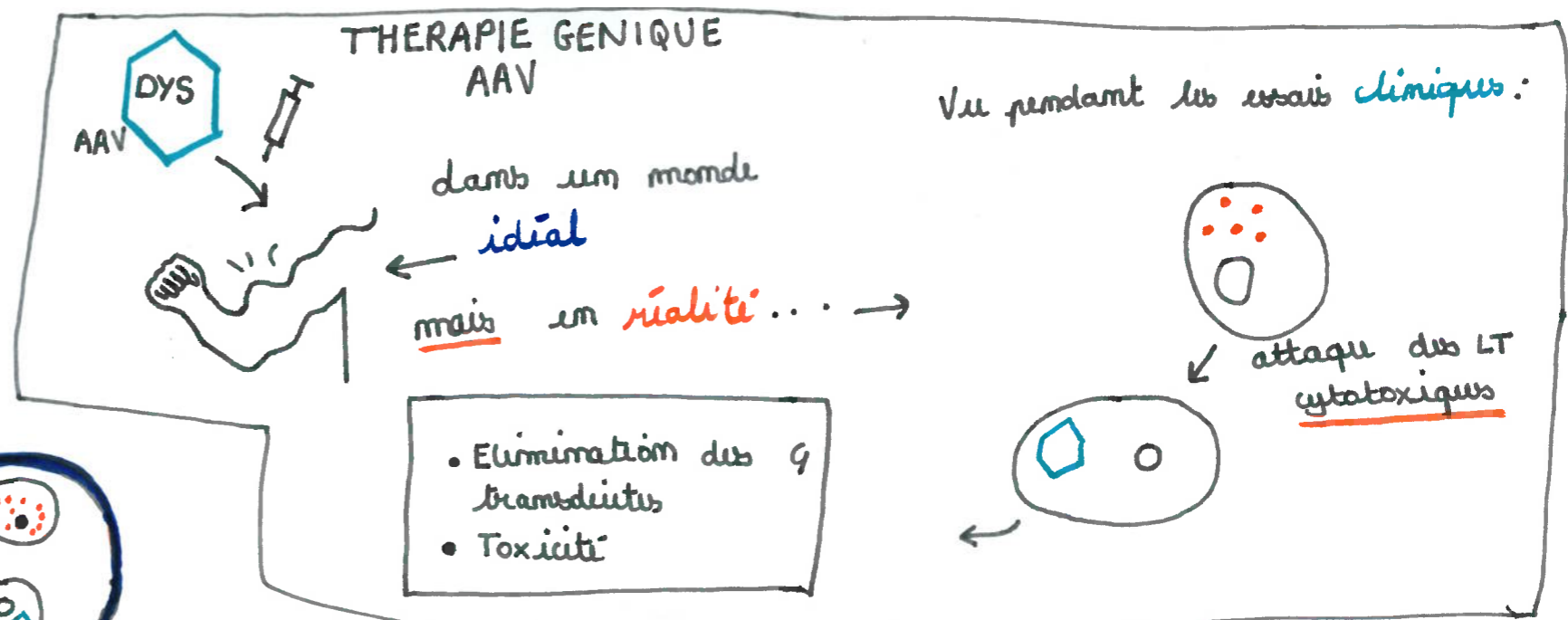
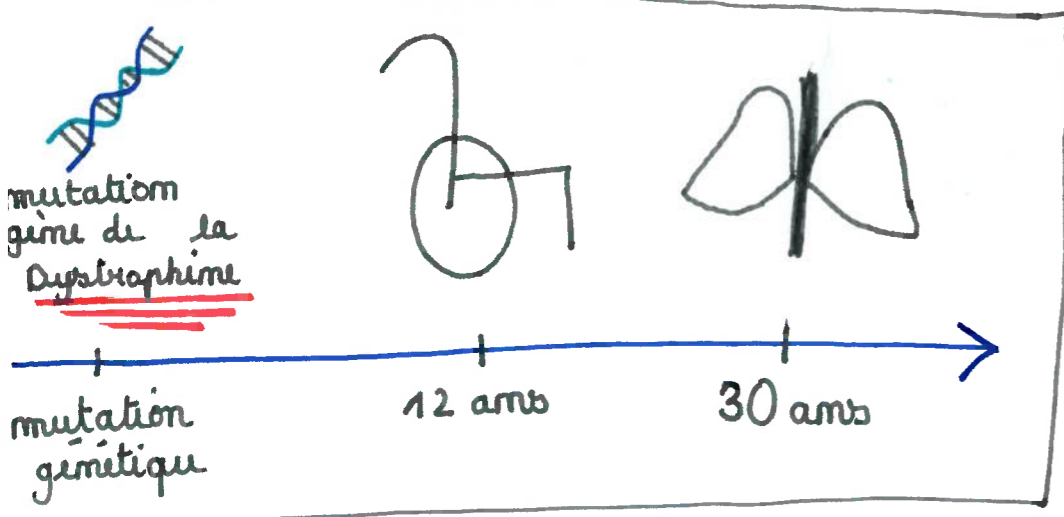
B = chimiothérapie



## PROTOCOLE

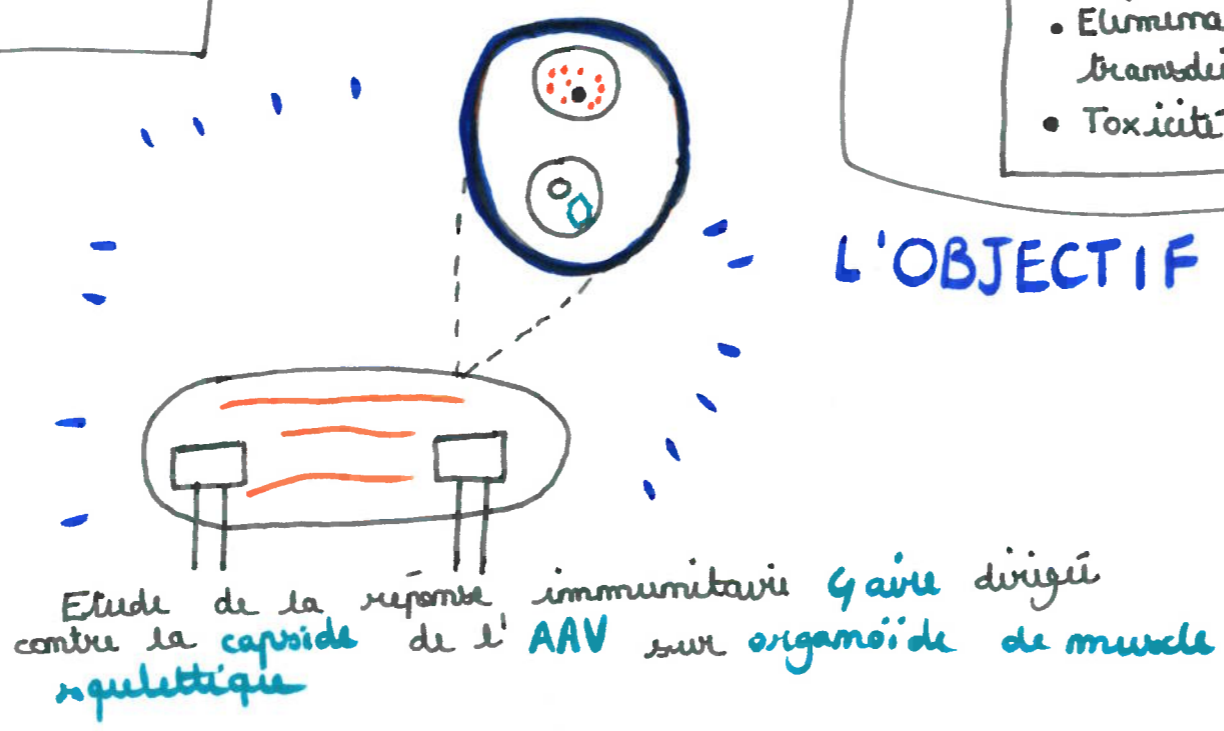


Conclusion: - accumulation de données = nouveaux patients → génotypage. Impact & du polymorphisme sur le risque de développer une LAM?



La suite...

- mise en contact pour une co-culture
- étude de la réponse gène en 2D après transduction avec l'AAV
- optimisation de la mise en contact de l'organoïde et des PBMC
- amélioration de la maturation de l'organoïde



Comment étudier cette réponse ?

- en 2D:
- modèle animal:
- organoïde de muscle squelettique:

marque de ressemblance avec l'Homme

étude sur g humains en in vitro

③ Phénotypage HLA: PBMCs → HLA A2 + myoblastes:

- HSMH Lonza: ?
- ErbB3+: ?

↓ cytométrie en flux

• HSMH Lonza: ?

• ErbB3+: A2+

PBMC et ErbB3+ compatibles pour une co-culture.

① Etude de viabilité

- plusieurs milieux
- plusieurs températures

↓ cytométrie en flux

② Etude morphologique:

myoblastes en différenciation dans du milieu Lonza ou du milieu RPMC

↓ microscopie confocale

marqueurs actine et actinine

Etude de compatibilité des milieux de culture:

PBMCs	myoblastes
- milieu RPMC	- milieu Lonza → prolifération
	- milieu DMEM → différenciation

En gros:

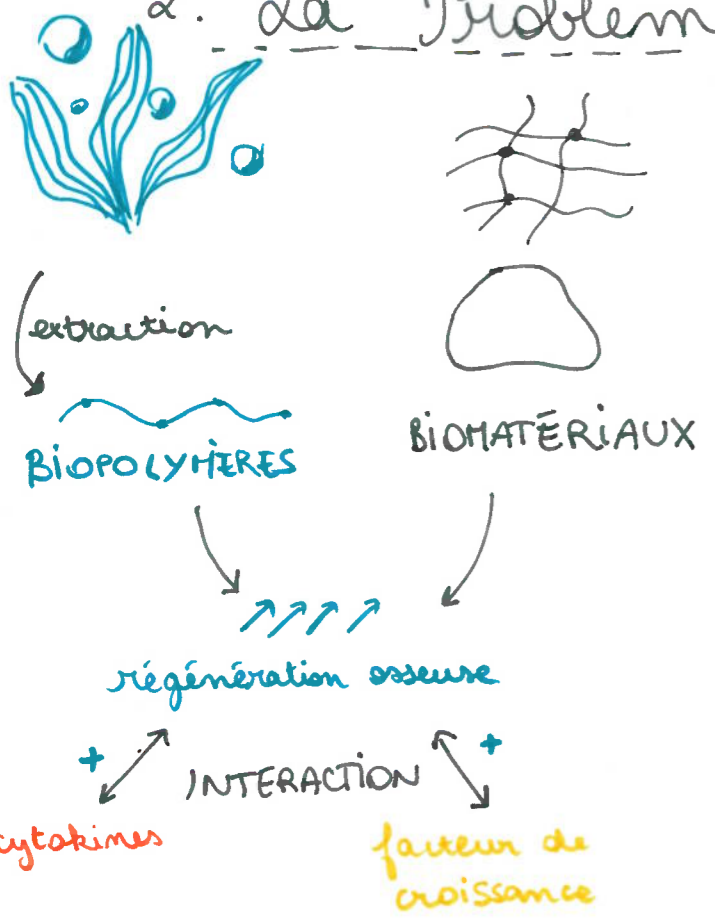
- étude de la réponse gène → médium par les PBMCs
- sur organoïde de muscle squelettique:

myoblaste → myotube → myofibrus

Myoblastes Pour faire cela: PBMCs

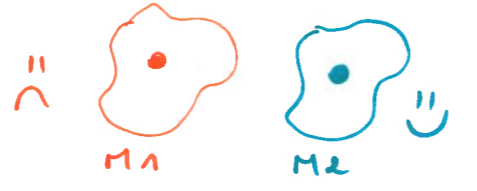
① Peut-on cultiver ces 2 populations ensemble?

## 2. La Problématique



**MAIS**  
**BIOPOLYMERES** ≠ SOI

↳ Réaction immunitaire ?

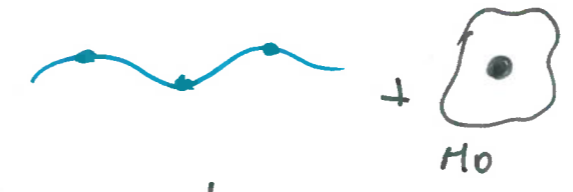


↳ Impact sur les cellules ostéogéniques ?

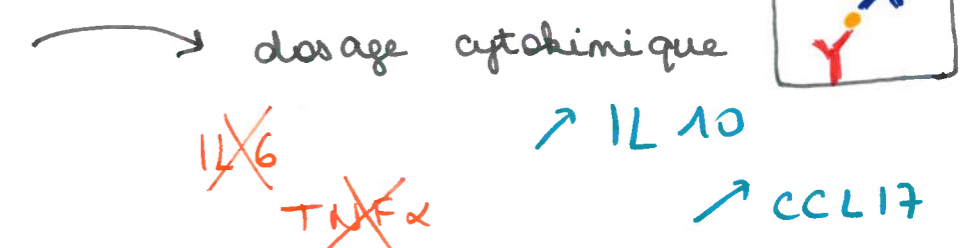


## 3. Résultats

⇒ Viabilité ?



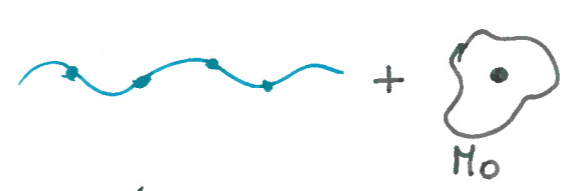
↳ SURVIE



BILAN:

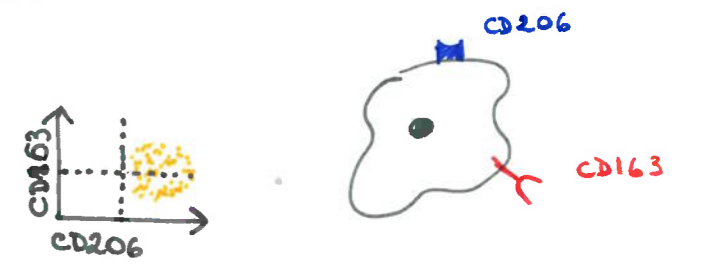
~~cytotoxicité~~  
~~réaction pro-inflammatoire~~  
 SURVIE

⇒ Impact sur la différenciation monocyttaire ?



dosage cytokinique:  
 IL-10  
 CCL17

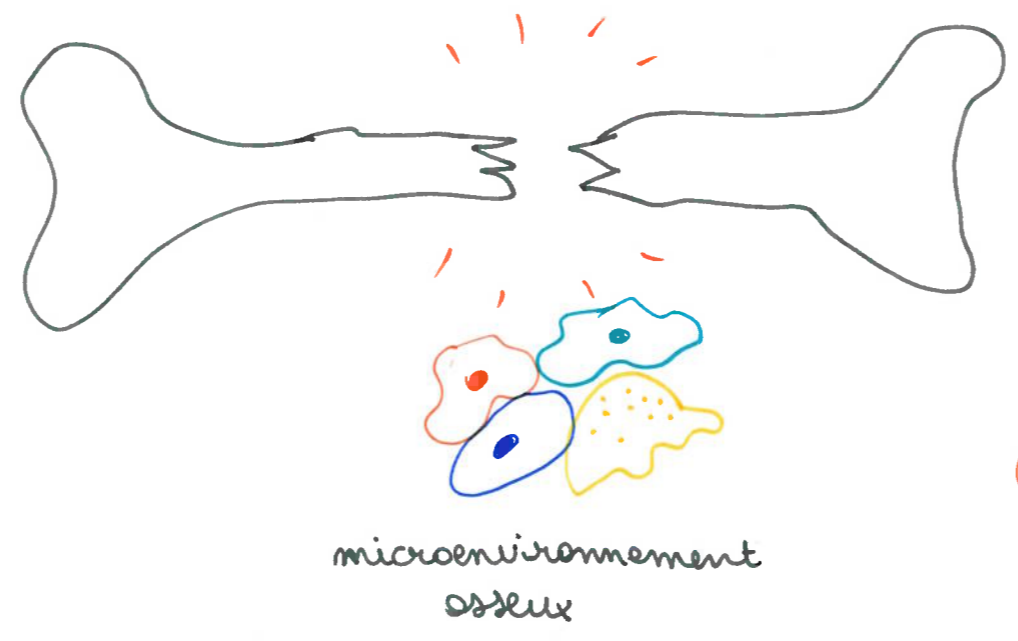
↳ Cytométrie en flux:



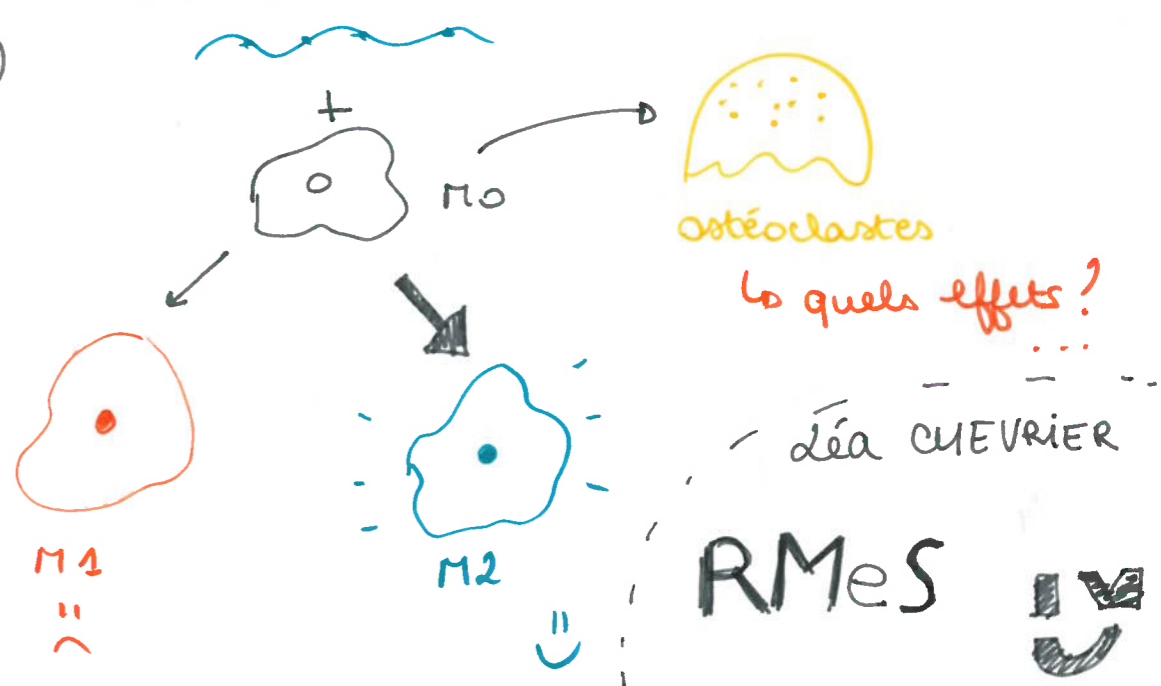
BILAN:



Quels sont les effets biologiques des biopolymères issues de microalgues dans la régénération osseuse ?



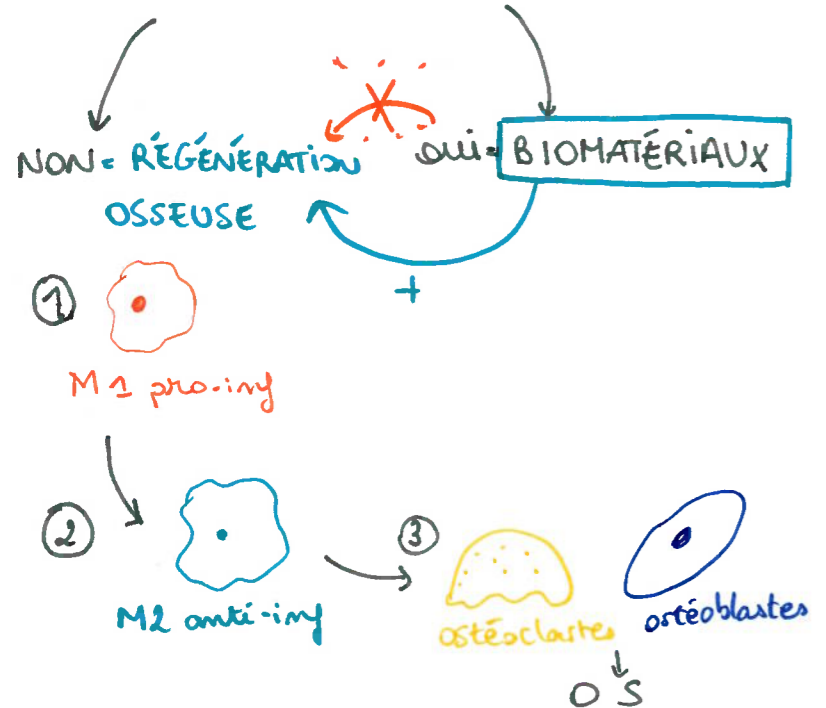
## 4. Conclusion



## 1. de Contexte

**ALERTE** Défaut osseux !!

TAILLE CRITIQUE ?



Léa CHEVRIER  
 RMeS

③ Résultats :

① Bloquer la biogénèse

A. Test d'activité métabolique



↳ résultats in progress....

② objectif de mon



① Bloquer la biogénèse

② Bloquer l'internalisation

Comparaison in vitro d'inhibiteurs sur la sécrétion et la biogénèse de vésicules extracellulaires appliqués sur des cellules souches de la papille apicale.

④ Conclusion

- ★ On arrive à bloquer l'internalisation des VE sur les MO
- ★ On arrive à ↓ l'expression et sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et ↑ anti-inflammatoires
- ⚠ Reste à développer des expérimentations pour tester les inhibiteurs du blocage de la biogénèse
- Quel inhibiteur sera le plus efficace?

② Bloquer l'internalisation

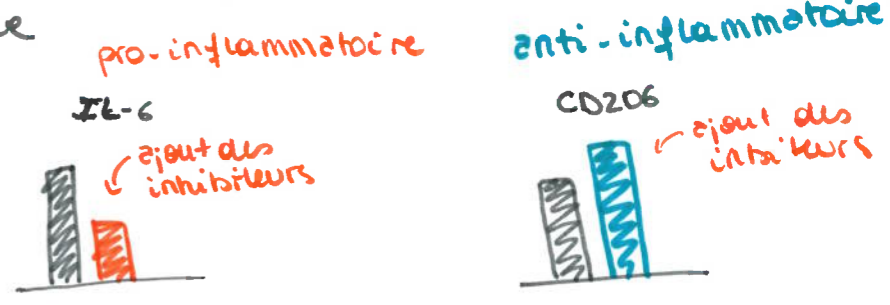


B. Analyse transcriptomique  
C. Analyse protéomique

B. Analyse transcriptomique (RT-qPCR)



Expression cytokine :

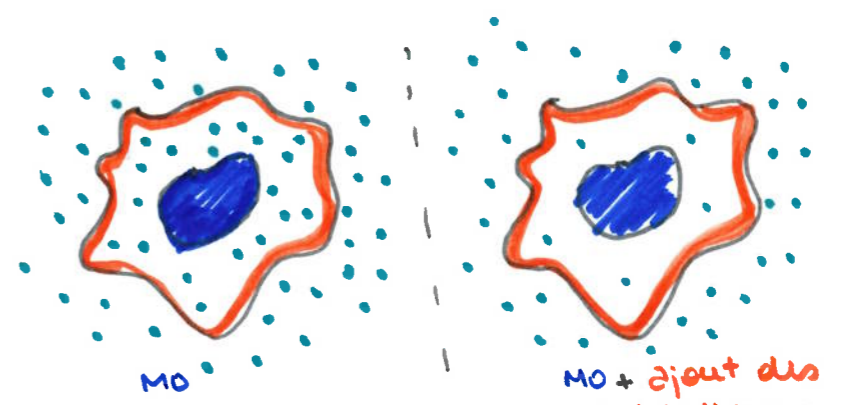


- ↳ baisse de l'expression des cytokines pro-inflammatoires
- ↳ augmentation de l'expression des cytokines anti-inflammatoires

C. Analyse protéomique (Legendplex)

→ MÊMES résultats

D. Visualisation en microscopie confocale



- : Vésicules extracellulaire (MEM-Bright)
- : Actine (Phalloïdine)
- : Noyaux (Hoeschst)

→ Baisse de l'internalisation !!

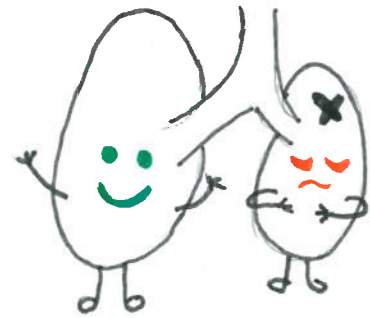
Les résultats précédents





# ANALYSE DE LA PROVENANCE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS RESPIRATOIRES DU CHU DE NANTES

## Cancers respiratoires



Cancer du poumon non à petites cellules  
Cancer du poumon à petites cellules  
Tumeur neuroendocrine pulmonaire  
Mésothéliome

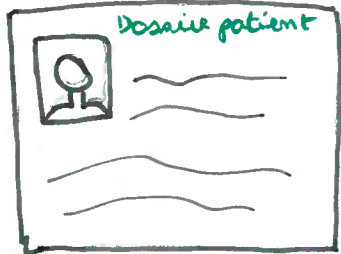


## Objectifs

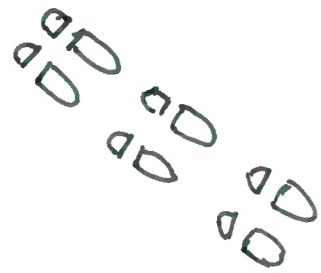


Identifier des biais de recrutement des patients extérieurs au CHU de Nantes afin de proposer des solutions

## Analyses



- Patients du CHU de Nantes
- Patients extérieurs



## Résultats



Inégalité d'accès aux traitements de première ligne pour les patients hors CHU de Nantes



## Solutions



Améliorer la communication entre les oncologues et pneumologues de la Région Grand Ouest



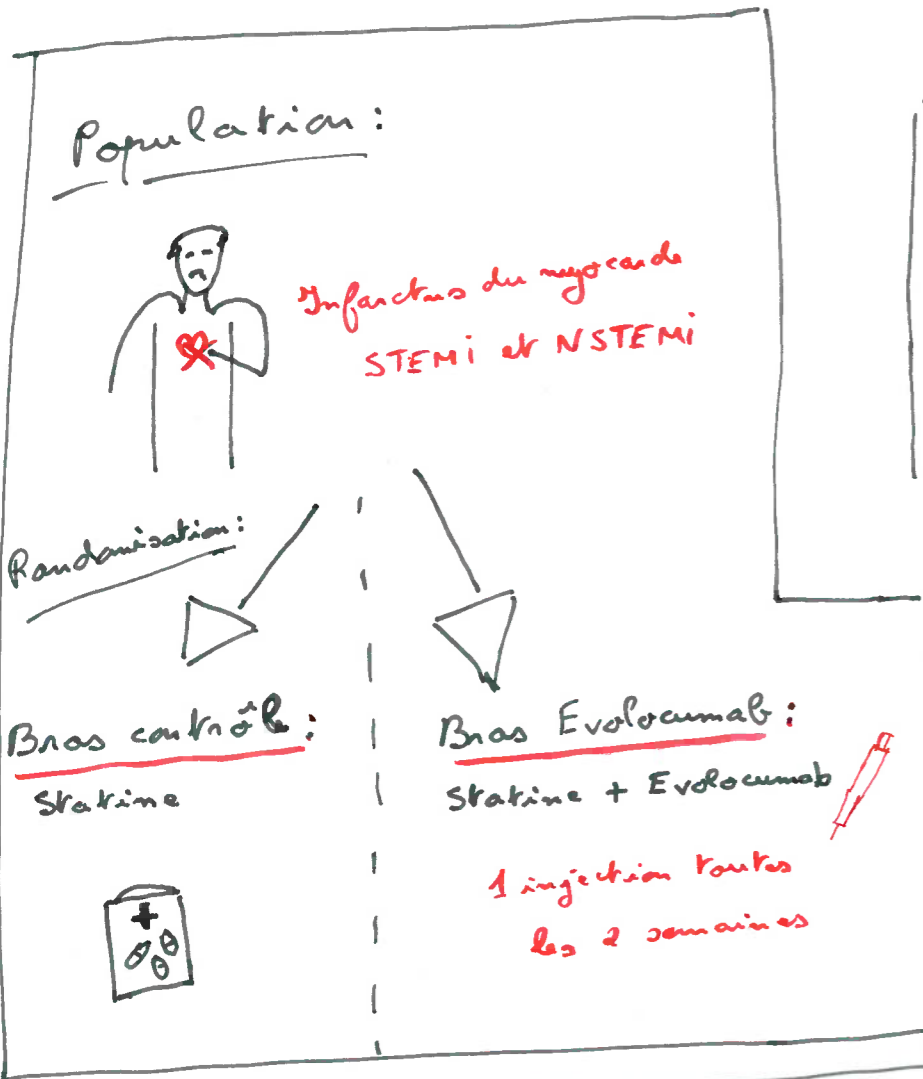
Phase IV  
AP-HP  
1 an  
1666 patients



Gestion de l'étude AMUNDSEN:  
Inclusion et suivi des patients

LES HÔPITAUX  
de CHARTRES

Evolocumab = Anti-PCSK9 VS Placebo



Objectif: ↓ LDL-C = LDL-C < 0,55 g/L  
+ diminution > 50% du LDL-C  
entre valeur initiale et valeur finale  
APRÈS 1 an

Inclusion des patients: en salle de coronarographie  
avant PCI  
= en URGENCE  
avec personnel non formé à la recherche

Problématiques: X

- non-respect des critères d'inclusion et de non-inclusion  
=> inclusion erronée de patients
- Manque de formation aux bonnes pratiques cliniques du personnel de coronarographie
- Moins de patients NSTEMI

Solutions: ✓

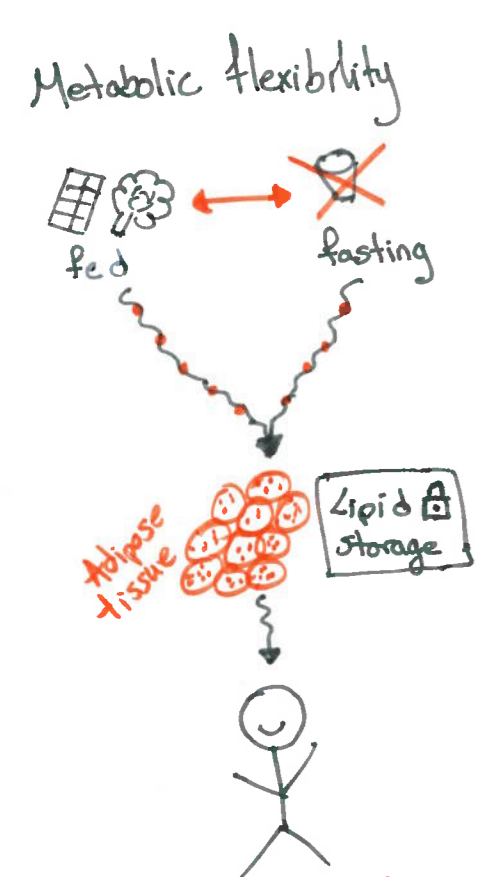
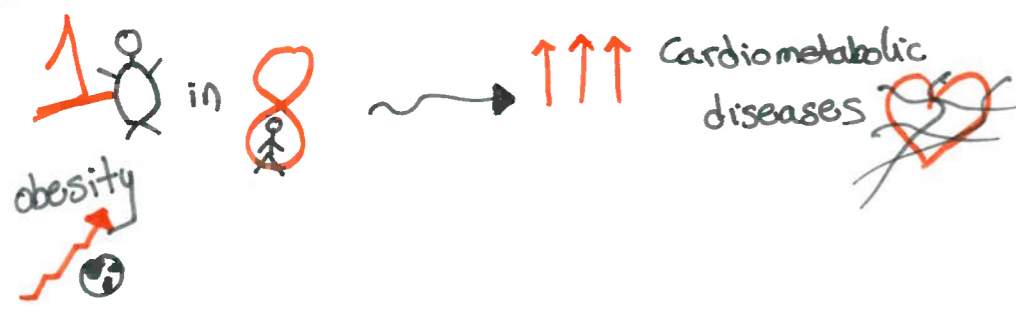
- Poster récapitulatif de l'étude en salle de coronarographie
- COMMUNICATION =
  - Mails
  - Réunions
  - Demi-journées découverte recherche clinique
- Screening quotidien pour les patients NSTEMI

Résultats: • LDL-C (g/L) après 1 an  
(N=93 patients)

- contrôle: 0,68 **objectif atteint ✓**
- Evolocumab: 0,41
- % Diminution
  - contrôle: 28
  - Evolocumab: 48 **objectif NON atteint X**

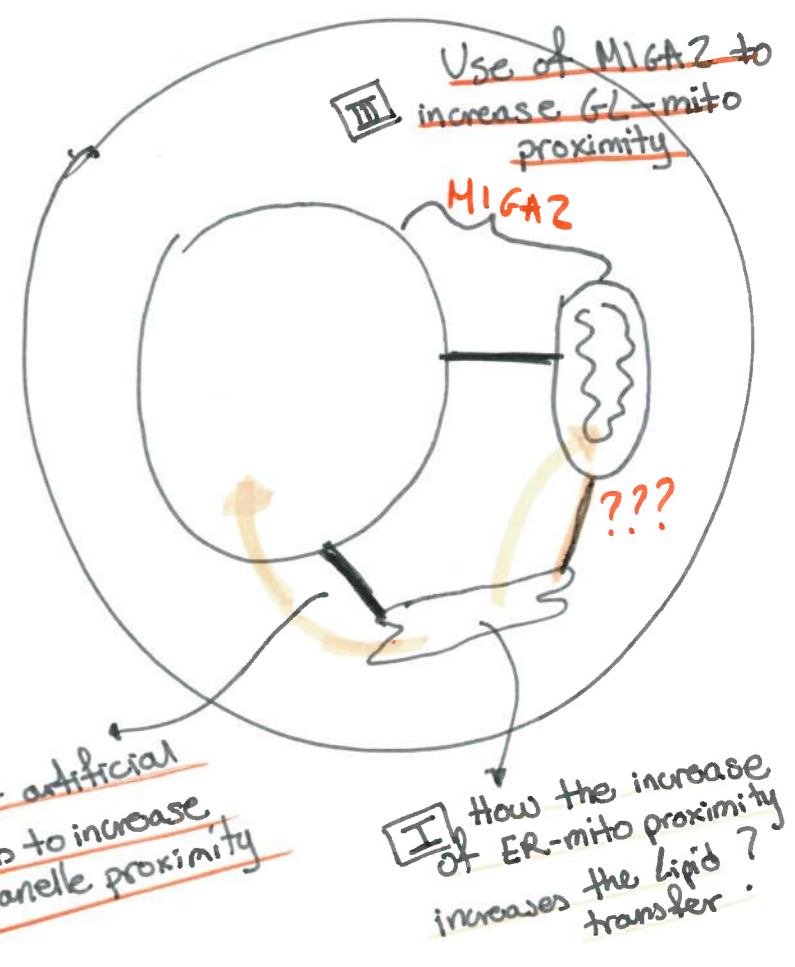
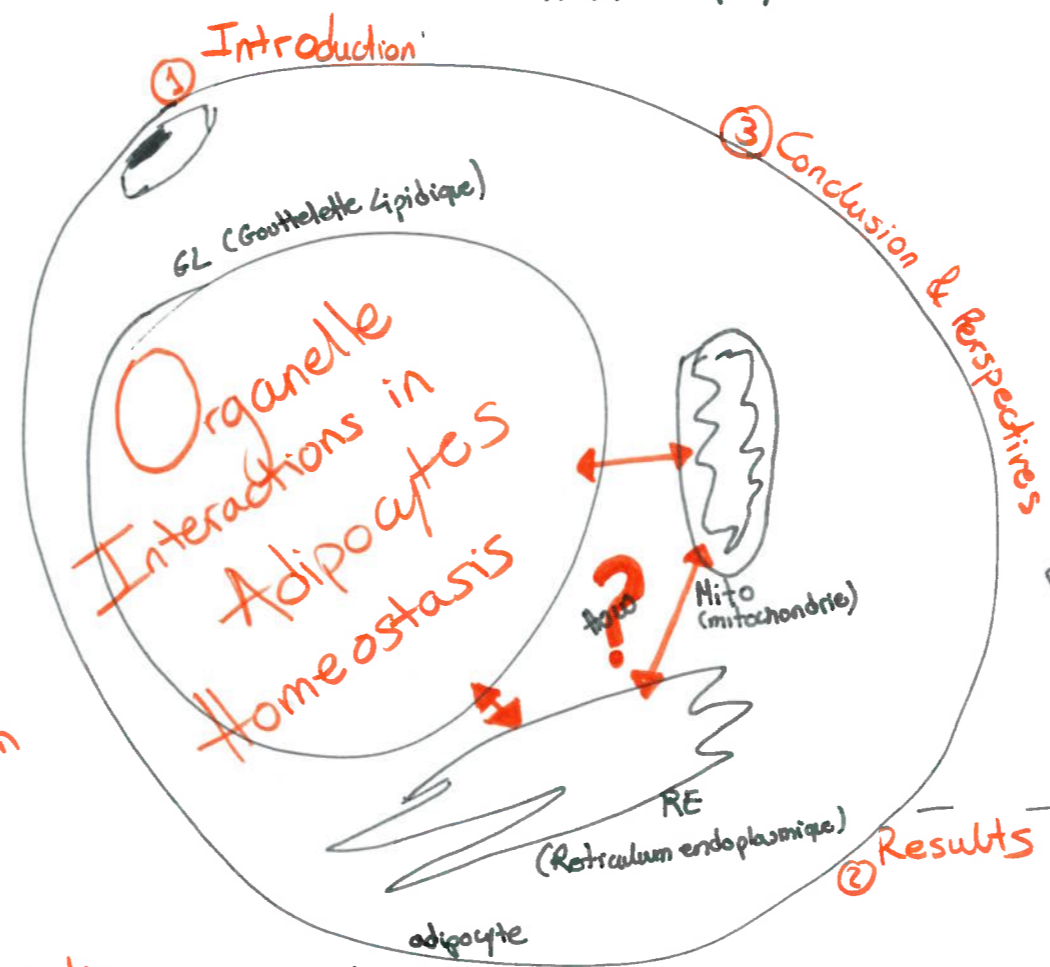
Perspectives: Amendement  
= Prolongation de l'étude  
-> durée de participation = 3 ans  
+ Augmentation nombre de patients

# Maladies metaboliques



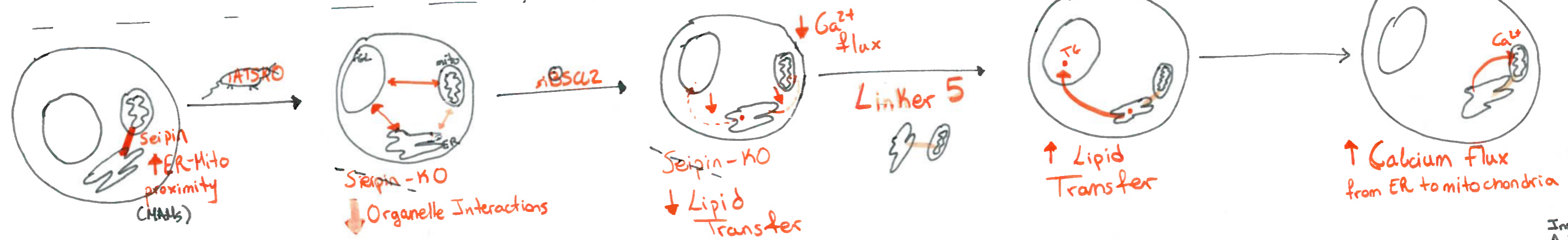
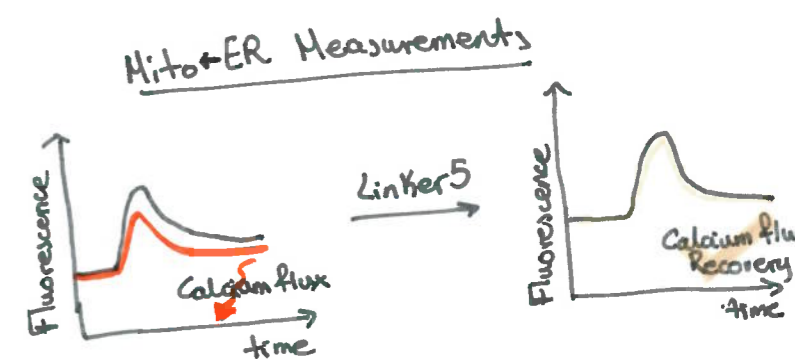
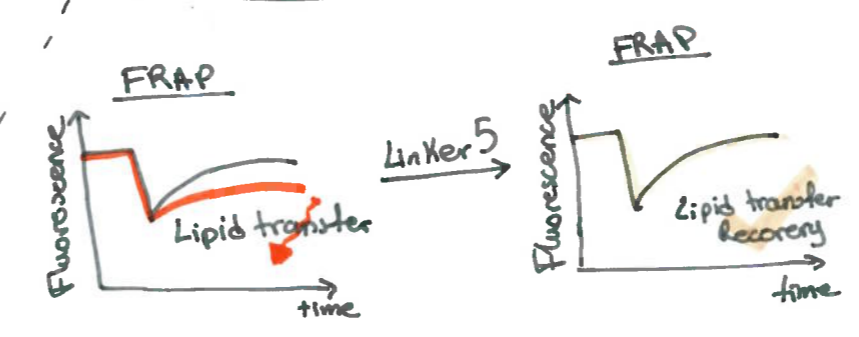
## Outcomes

- MAMs intervene in Lipid transfer (1st study)
- Seipin intervenes in lipid transfer and calcium flux in the adipocytes



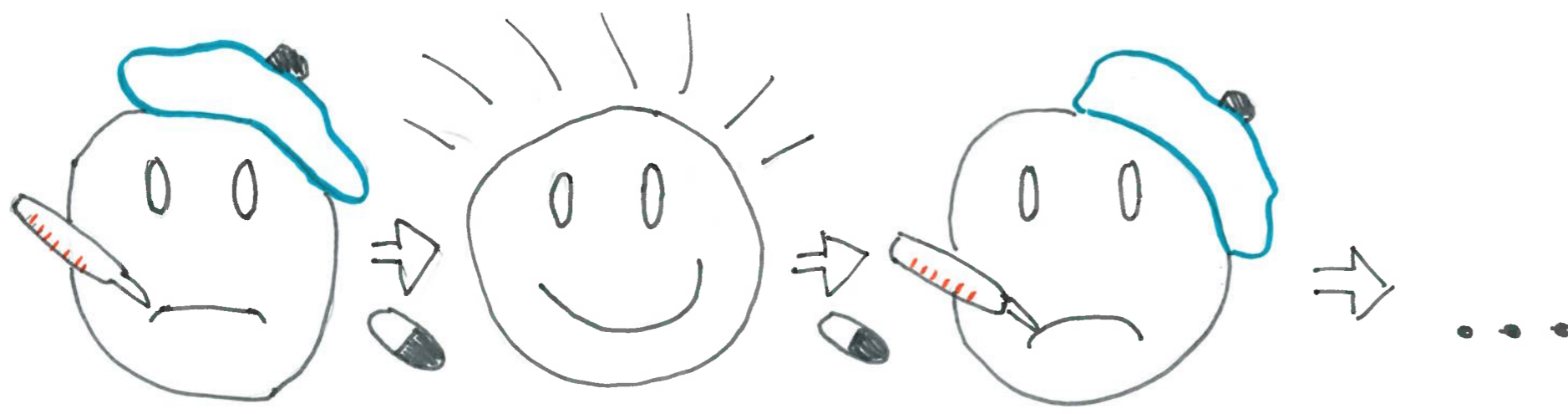
Healthy Individual

How organelle interaction can control adipocytes homeostasis??



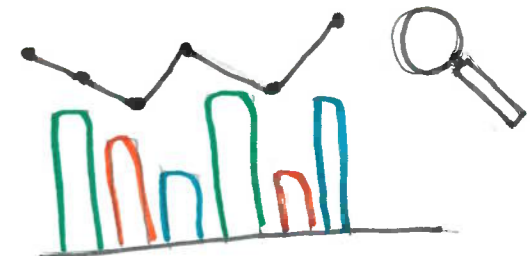
Seipin





Lymphome à cellules du manteau

PUBLICATION  
SUR: QUALITE  
DE VIE



STATISTIQUES  
CLINIQUE  
DES  
DONNEES

# REFRACT Lyma

Qualité de vie

Reponse  
au Traitement

données  
cliniques  
+ para-cliniques

