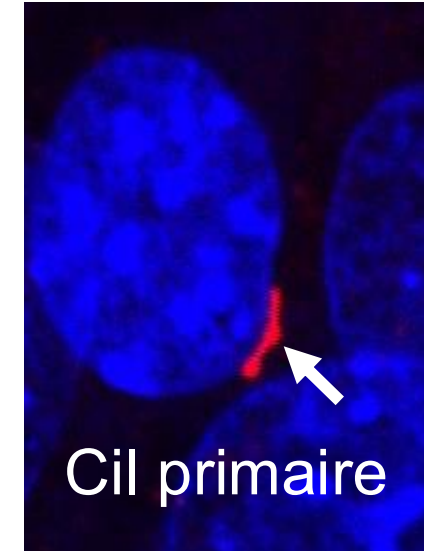


Le cil primaire, un nouveau biomarqueur et acteur dans l'inflammation et la carcinogénèse colique

Conception PAUL

10 Juin 2026

Michael Hahne's Lab "Inflammation and Cancer", IGMM, Montpellier



Introduction

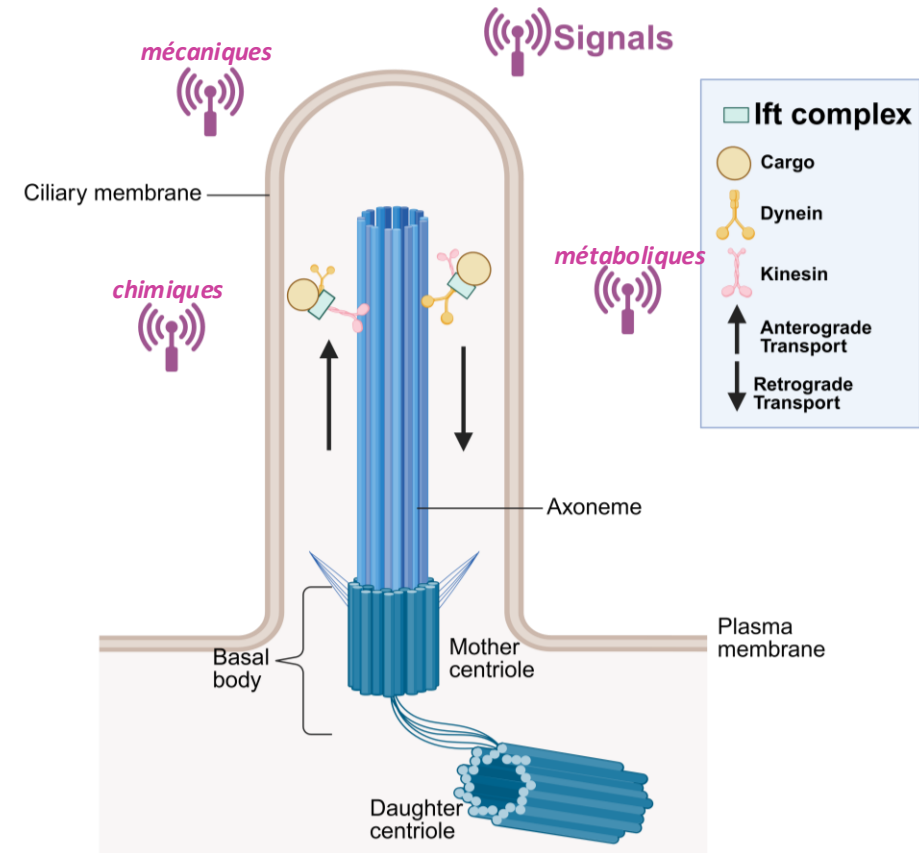
Le cil primaire, l'antenne de nos cellules



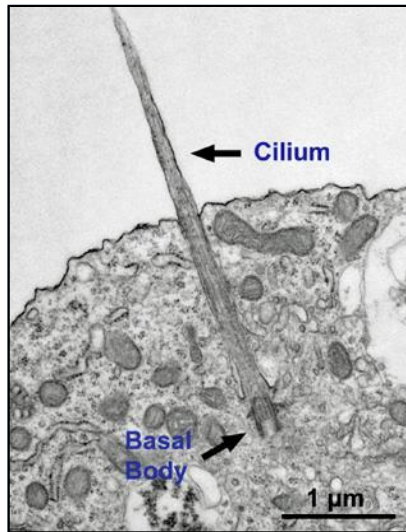
Transmet les stimuli extracellulaires à l'intérieur du corps cellulaire



voies de signalisation intracellulaires telles que
Hedgehog, PDGFR α , TGF- β , Wnt, Notch & Hippo



Biologie du cil primaire

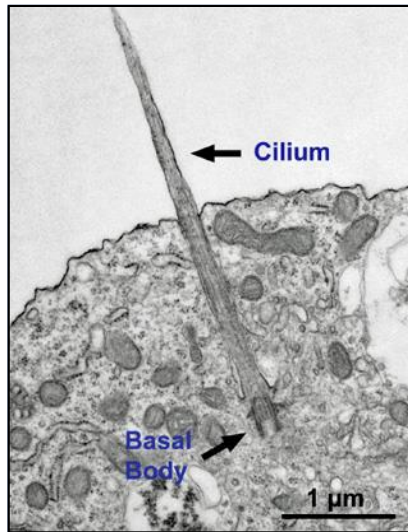


**Microscopie
électronique du
cil primaire** (1960)



Rétine (Rat)
*Rohlich Horst et
al.* (1987)

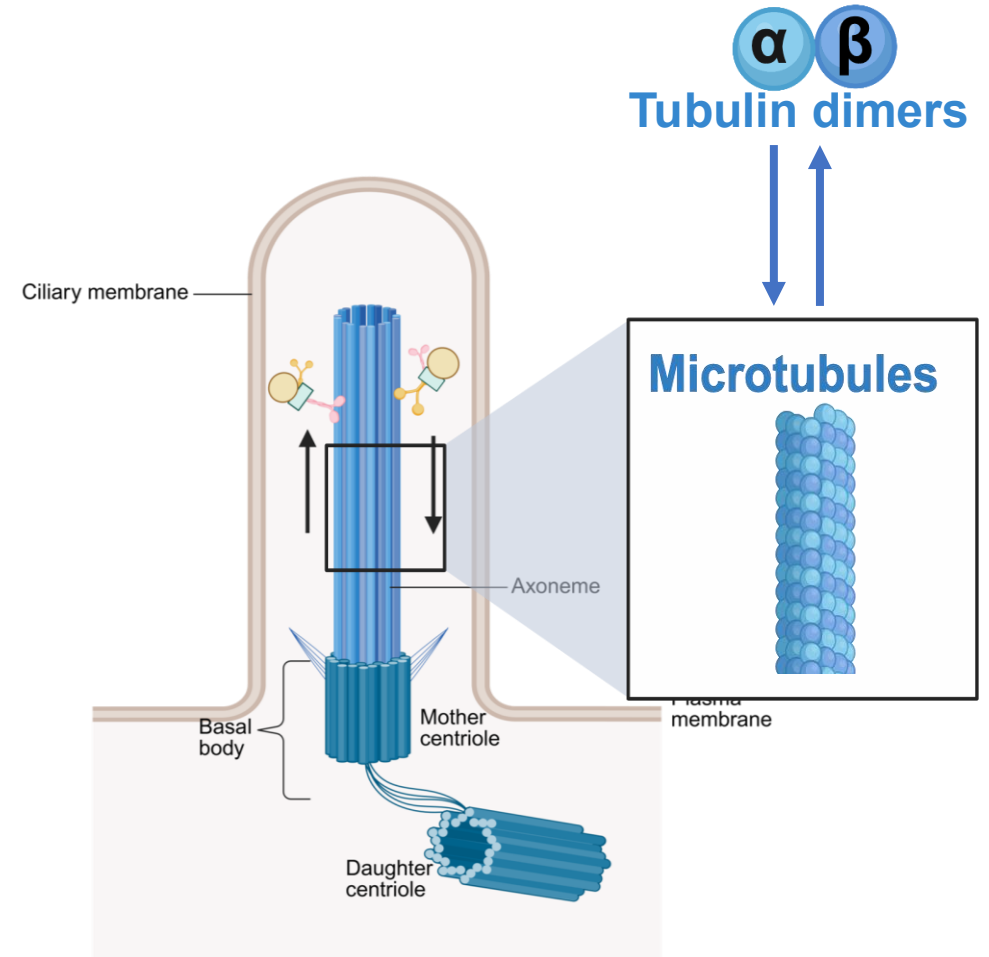
Biologie du cil primaire



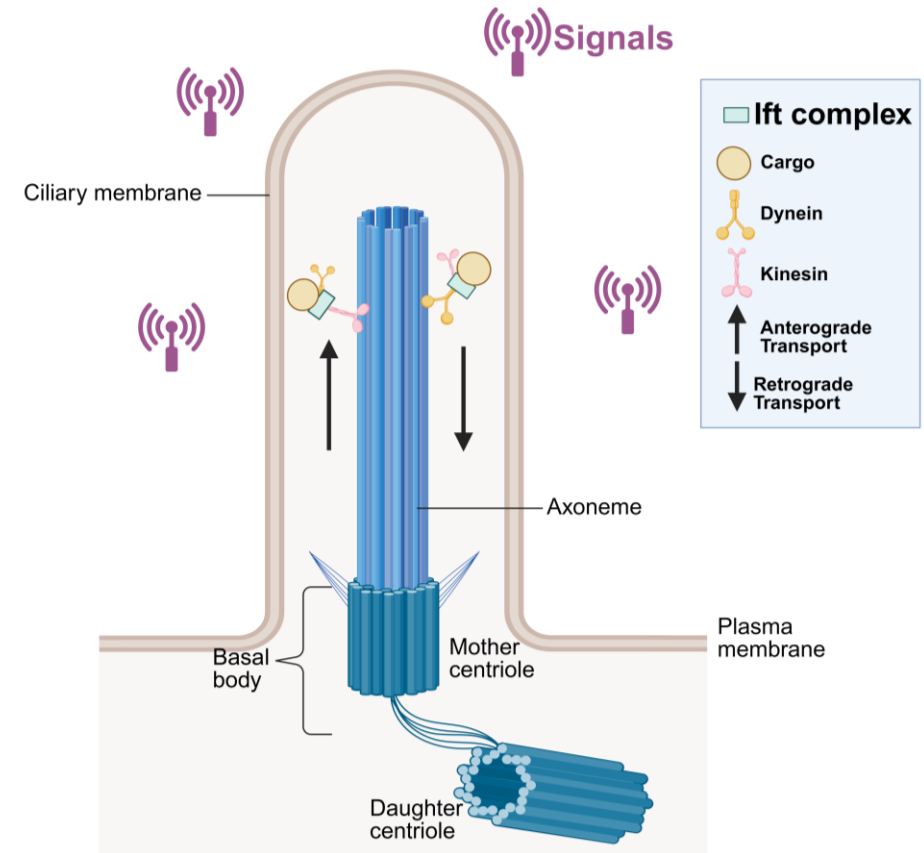
Microscopie
électronique du
cil primaire (1960)



Rétine (Rat)
*Rohlich Horst et
al. (1987)*

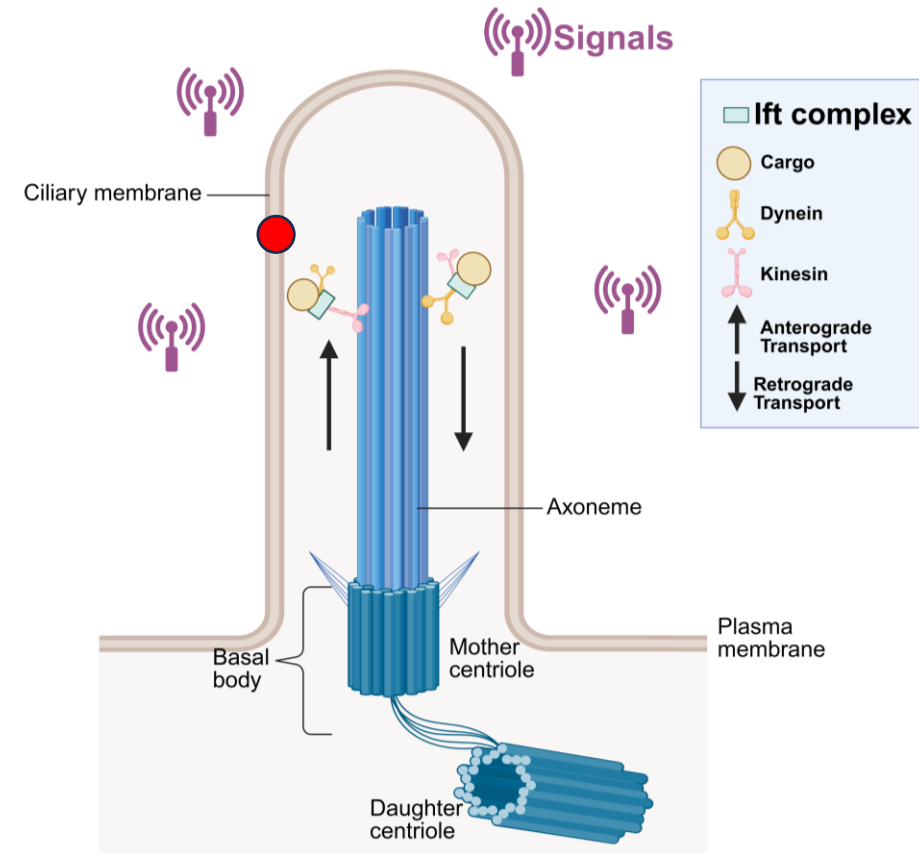


Structure/fonction du cil primaire



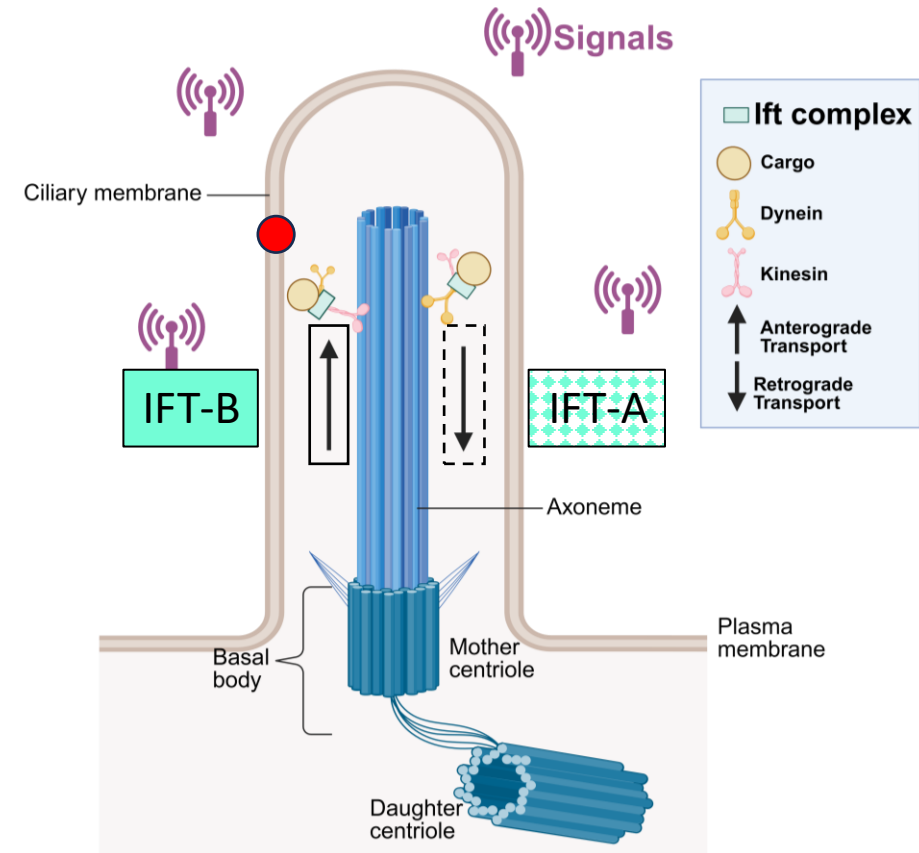
Structure/fonction du cil primaire

- Protéines structurales:
Arl13b; α -tubulin acétylée...



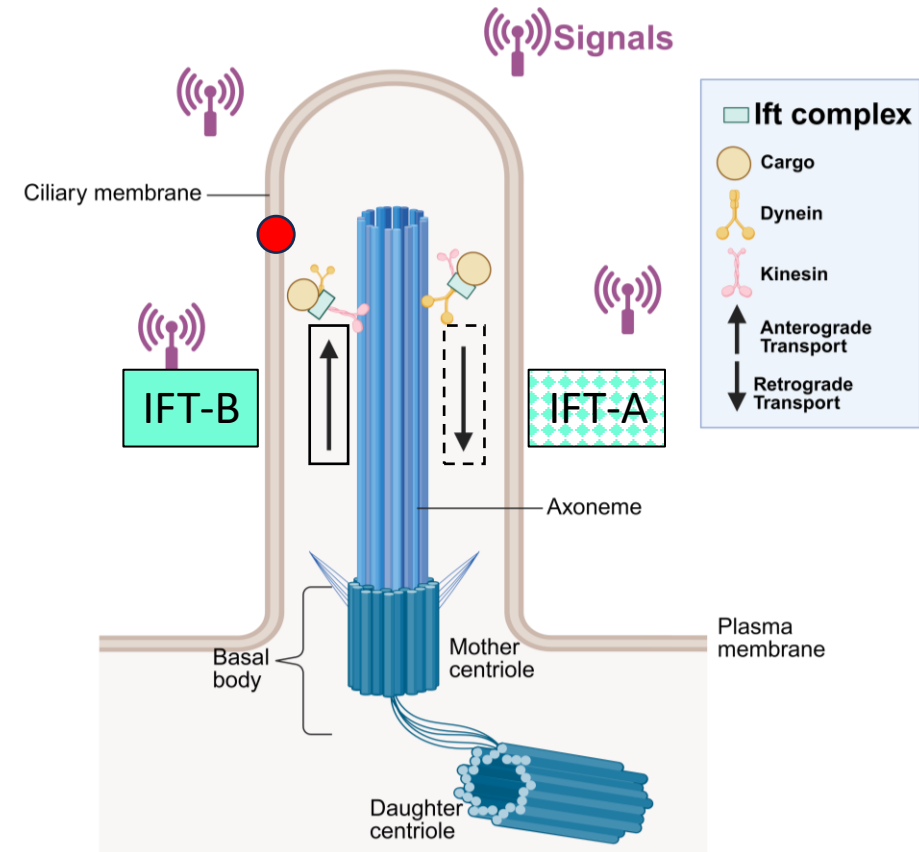
Structure/fonction du cil primaire

- Protéines structurales:
Arl13b; α -tubulin acétylée...
- Protéines du transport intraflagellaire:
IFT88; Kif3A et 3B ...



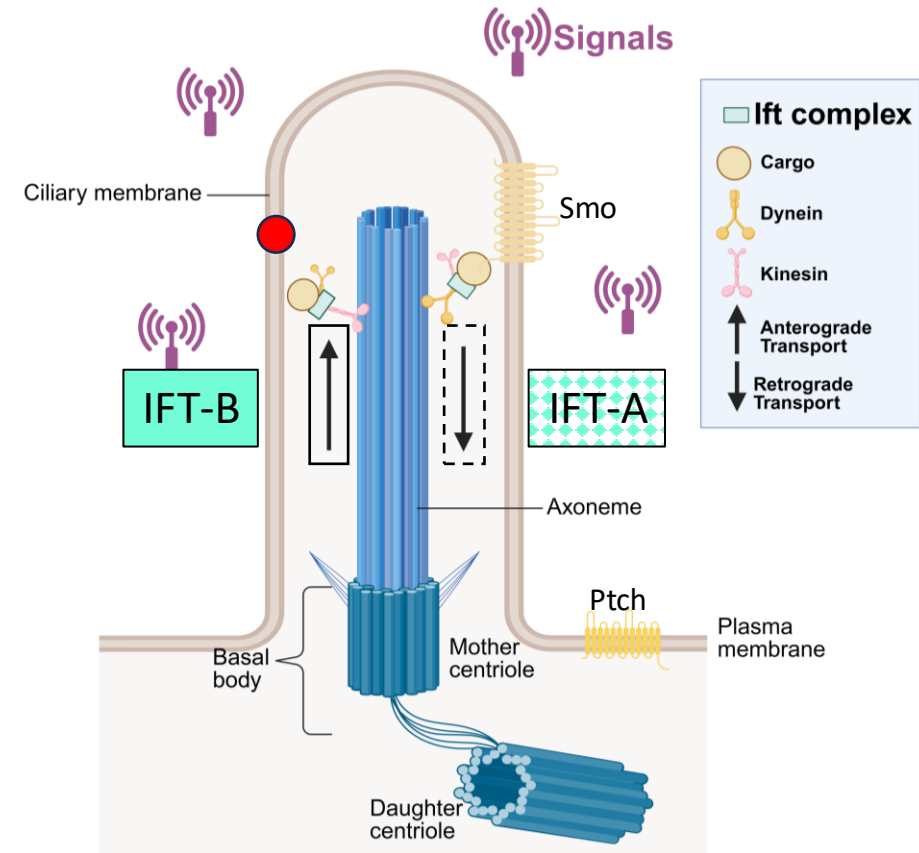
Structure/fonction du cil primaire

- Protéines structurales:
Arl13b; α -tubulin acétylée...
- Protéines du transport intraflagellaire:
IFT88; Kif3A et 3B ...
- Protéines du corps basal & zone de transition:
 γ tubulin; CEP164; CEP290 ...



Structure/fonction du cil primaire

- Protéines structurales:
Arl13b; α -tubulin acétylée...
- Protéines du transport intraflagellaire:
IFT88; Kif3A et 3B ...
- Protéines du corps basal & zone de transition:
 γ tubulin; CEP164; CEP290 ...
- Récepteurs et protéines de signalisation ciliaire:
SMO; **PTCH1** ...

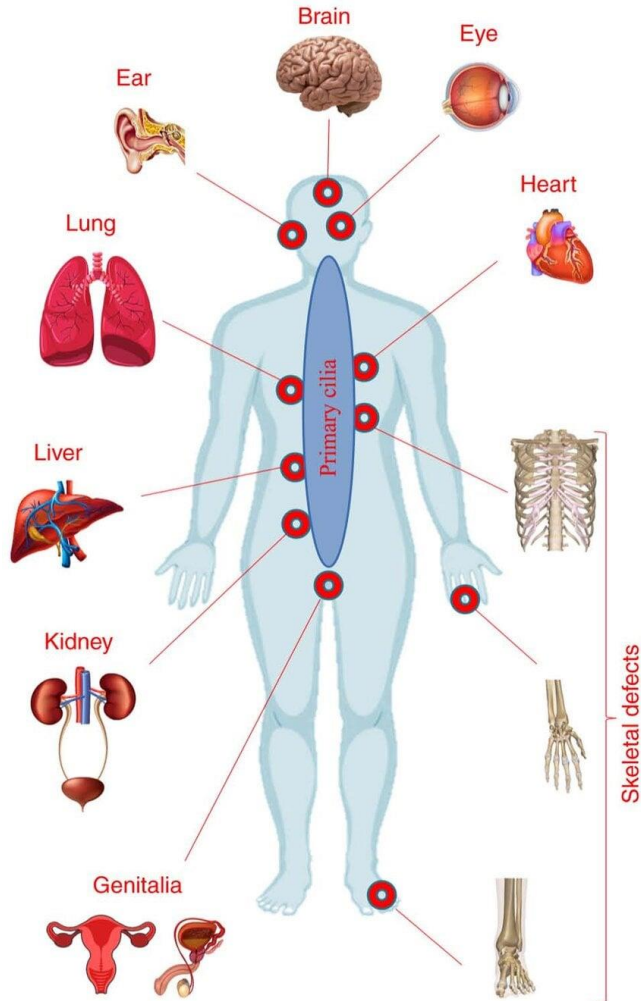


Maladies liées au cil primaire: des ciliopathies aux cancers



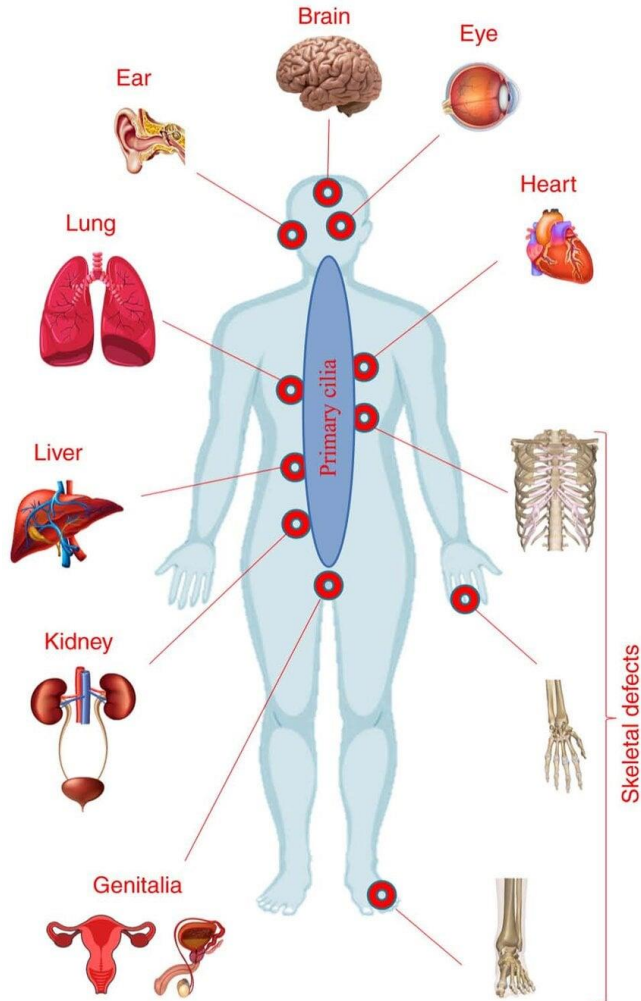
Maladies liées au cil primaire: des ciliopathies aux cancers

- Les ciliopathies résultent de **mutations génétiques** touchant le cil primaire



Maladies liées au cil primaire: des ciliopathies aux cancers

- Les ciliopathies résultent de **mutations génétiques** touchant le cil primaire



- Les cancers associés au cil primaire

Carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)

Perdu fréquemment, mais **réexprimé** dans un sous groupe
(agressivité et résistance thérapeutique)

Cancer de la prostate

Perdu dans la majorité des cas, **réexprimé** dans certains
états de plasticité
(transdifférentiation)

Cancer du sein

Souvent diminué, **réexpression** dans certains sous-types
(résistance au traitement)

Certaines tumeurs cérébrales

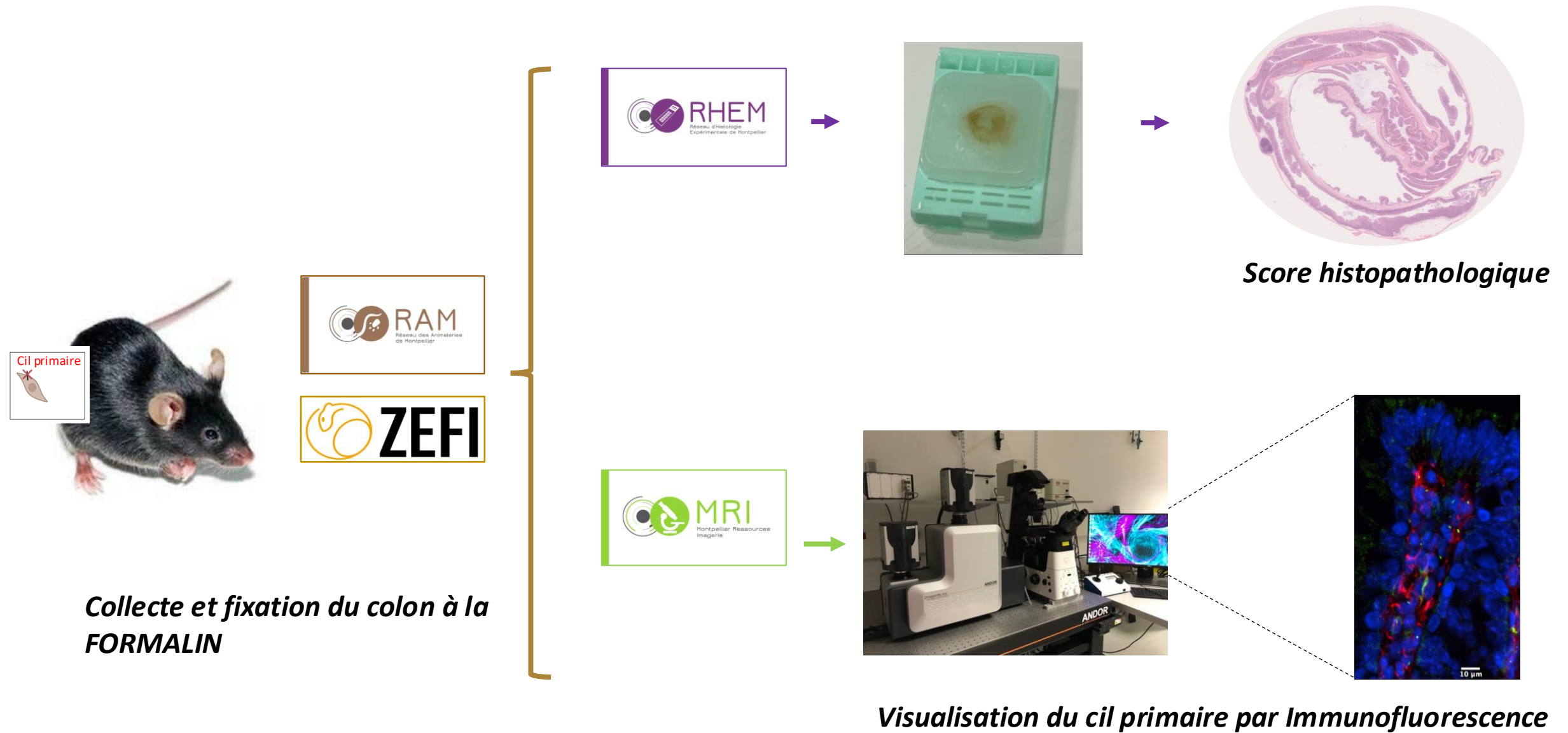
Variable selon contexte, le cil primaire peut soutenir ou
limiter la signalisation
(selon la mutation initiatrice)



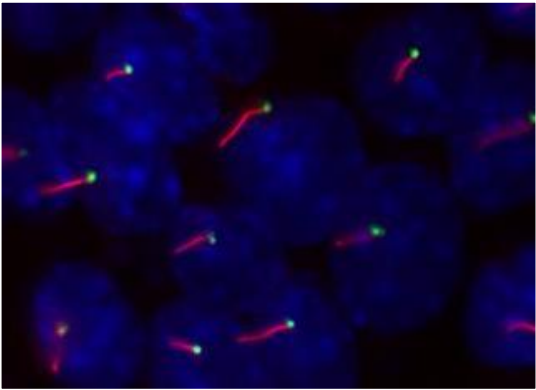
*Collecte et fixation du colon à la
FORMALIN*

Rôle du cil primaire dans l'homéostasie et l'inflammation du côlon chez la souris





Méthode



IMCD3 mouse kidney cells

Les principaux marqueurs du cil primaire

Marqueur IF ciblé	Cible/fonction principale	Localisation typique du cil primaire	Usage courant
Arl13b	Protéine spécifique du cil primaire (GTPase-Ras-like)	Membrane de la tige ciliaire	Marqueur de référence du cil primaire (neurone, rein, côlon, etc.)
γ -tubulin	Microtubule-nucleating complex (MTOC)	Centrosome / corps basale	Ancre du cil primaire sur le centrosome
Acetylated- α -tubulin	Microtubules stables de l'axonème	Axonème du cil primaire	Marquage robuste du cil primaire et des cils/flagelles
Poly/mono-glutamylated tubulin	Formes modifiées de tubuline (glutamylation)	Axonème / périphérie de la tige	Visualisation de variants de modification ciliaires
IFT88	Protéine du Transport IntraFlagellaire (IFT-B)	Tige interne / base du cil	Marqueur de la machinerie ciliaire
IFT140	Protéine IFT-A	Cil et transitions basales	IFT A-complex, ciliopathies
Smoothened (Smo)	Récepteur de la voie Hedgehog	Membrane ciliaire proximale/distale	Réponse à Hedgehog
Patched (Ptch1)	Récepteur de Hedgehog, régulateur de Smo	Membrane ciliaire	Analyse de la signalisation Hedgehog
GPR161	Récepteur couplé aux protéines G (module Hedgehog)	Membrane ciliaire distale	Régulation de la voie Hedgehog
SSTR3	Récepteur de la somatostatine 3	Membrane ciliaire	Récepteur ciliaire neuro ou rénal
Ninein	Protéine du centrosome / corps basale	Corps basale	Repérer la base du cil primaire
Cep164	Protéine du corps basale (transition zone)	Base du cil / jonction cil-membrane	Définir la zone de transition ciliaire
Cep290	Protéine de la transition zone, impliquée dans de nombreuses ciliopathies	Base du cil primaire	Marqueur de la zone de transition et ciliopathies
AQP2 (dans le néphron)	Aquaporine-2 (récepteur/transporteur ciliaire dans certains segments rénaux)	Membrane ciliaire des cellules rénales	Marquage fonctionnel du cil primaire rénal

Equipements

Microscopie champ plein droit :

-> *Thunder*



Rapide



Z stack



Mosaïque



Résolution
limitée

Vidéomicroscopie :

- Inversé 1 Zeiss Axio-Observer
- Inversé Nikon
- Inversé Olympus IX83

Vidéomicroscopie/TIRF :

- TIRF Nikon

Microscopie confocale :

- Confocal Zeiss LSM880 Airyscan
- Confocal Zeiss LSM980 Airyscan 8Y
- Confocal Zeiss LSM980 NLO
- Spinning disk Nikon Ti Inscoper CSU-X1
- Spinning disk OLYMPUS SR

Imagerie automatisée :

- ImageXpress Pico
- Opera Phenix
- Spinning disk Dragonfly

Feuille de Lumière :

- Lattice Light Sheet
- MuViSPIM



PINET V.



PINET V.

Equipements

Microscopie champ plein droit :

-> **Thunder**



Rapide



Z stack



Mosaïque



Résolution limitée

Vidéomicroscopie :

- Inversé 1 Zeiss Axio-Observer
- Inversé Nikon
- Inversé Olympus IX83

Vidéomicroscopie/TIRF :

- TIRF Nikon

Microscopie confocale :

-> **LSM**

Confocal Zeiss LSM880 Airyscan
Confocal Zeiss LSM980 Airyscan 8Y
Confocal Zeiss LSM980 NLO

- Spinning disk Nikon Ti Inscoper CSU-X1
- Spinning disk OLYMPUS SR



Meilleure Résolution



Z stack



Quantification



Lent



PC *in vitro*

Imagerie automatisée :

- ImageXpress Pico
- Opera Phenix
- Spinning disk Dragonfly

Feuille de Lumière :

- Lattice Light Sheet
- MuViSPIM



PINET V.

Equipements

Microscopie champ plein droit :

-> **Thunder**



Rapide



Z stack



Mosaïque



Résolution limitée

Vidéomicroscopie :

- Inversé 1 Zeiss Axio-Observer
- Inversé Nikon
- Inversé Olympus IX83

Vidéomicroscopie/TIRF :

- TIRF Nikon

Microscopie confocale :

-> **LSM**

Confocal Zeiss LSM880 Airyscan
Confocal Zeiss LSM980 Airyscan 8Y
Confocal Zeiss LSM980 NLO

- Spinning disk Nikon Ti Inscoper CSU-X1
- Spinning disk OLYMPUS SR



Meilleure Résolution



Z stack



Quantification



Lent



PC *in vitro*

Imagerie automatisée :

-> **Dragonfly**

- ImageXpress Pico
- Opera Phenix
- Spinning disk Dragonfly



Meilleure Résolution



Rapide



Quantification

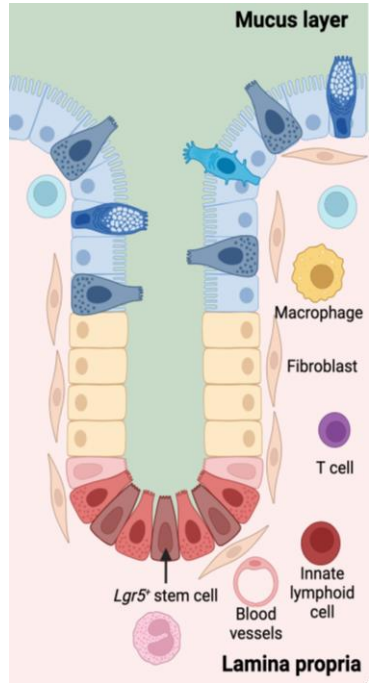


PC *in vivo*

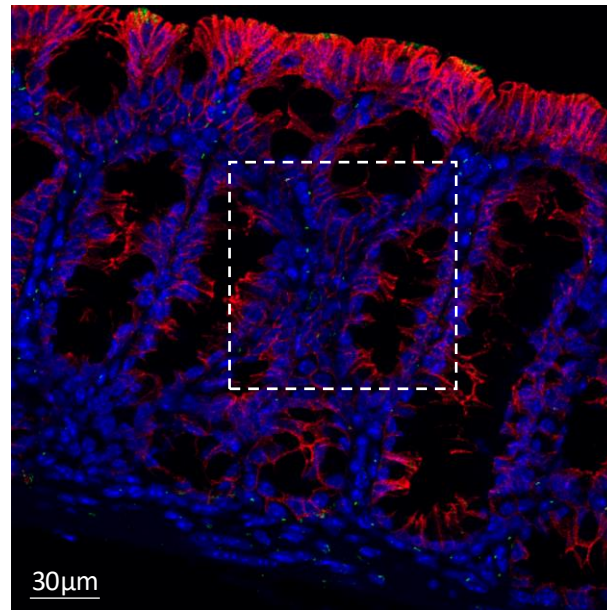
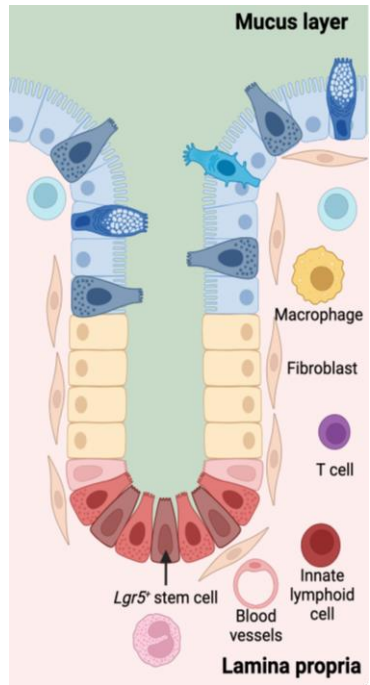
Feuille de Lumière :

- Lattice Light Sheet
- MuViSPIM

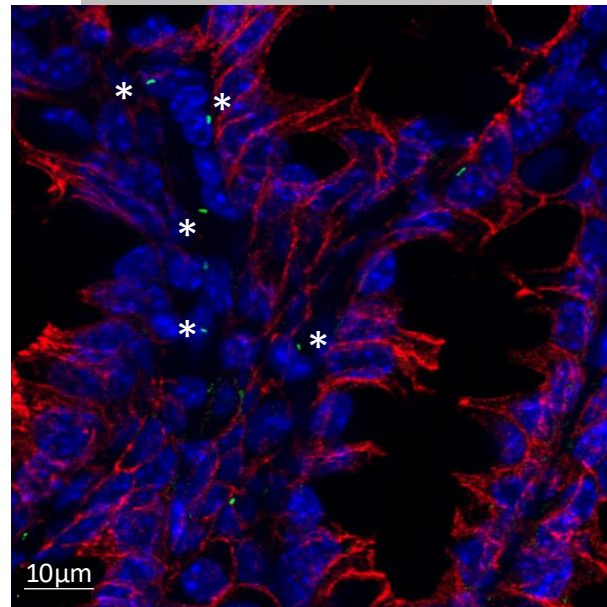
Colon



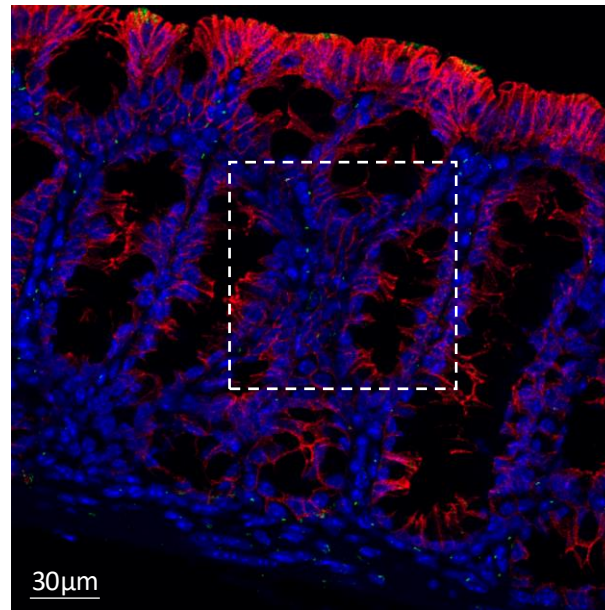
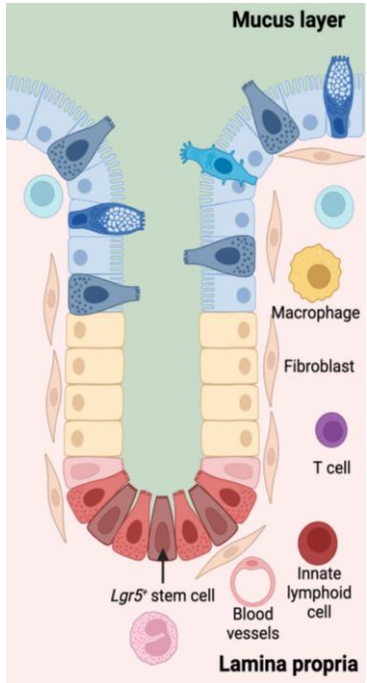
Colon



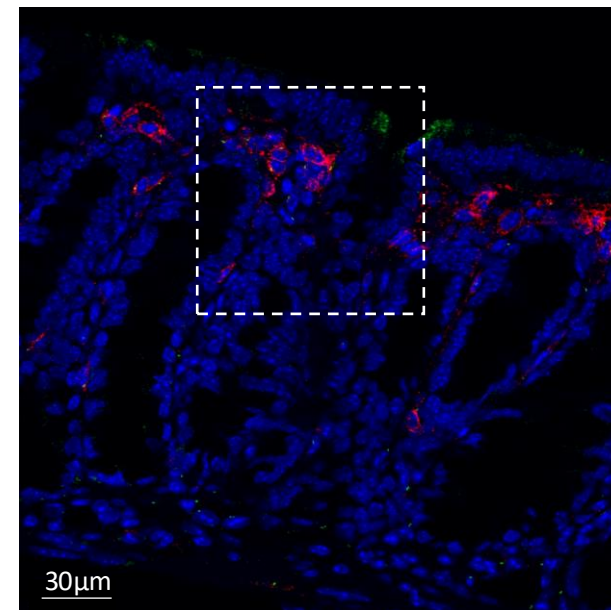
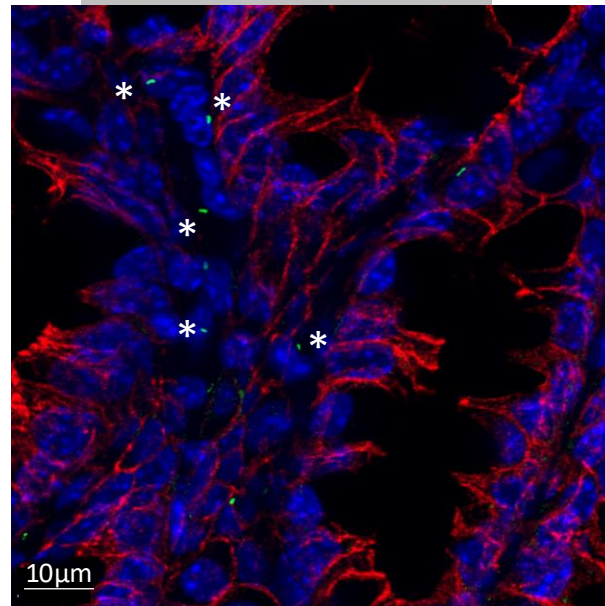
DAPI - Arl13b - Ecad



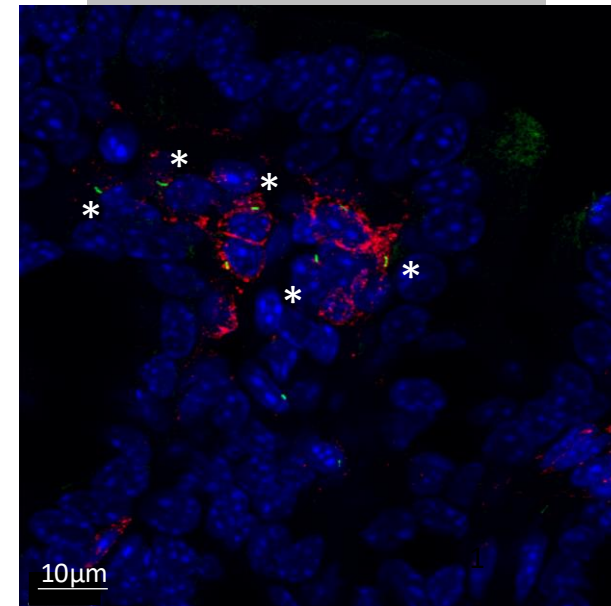
Colon



DAPI - Arl13b - Ecad



DAPI - Arl13b - CD140a



✓ Le cil primaire est principalement exprimé par les fibroblastes du côlon

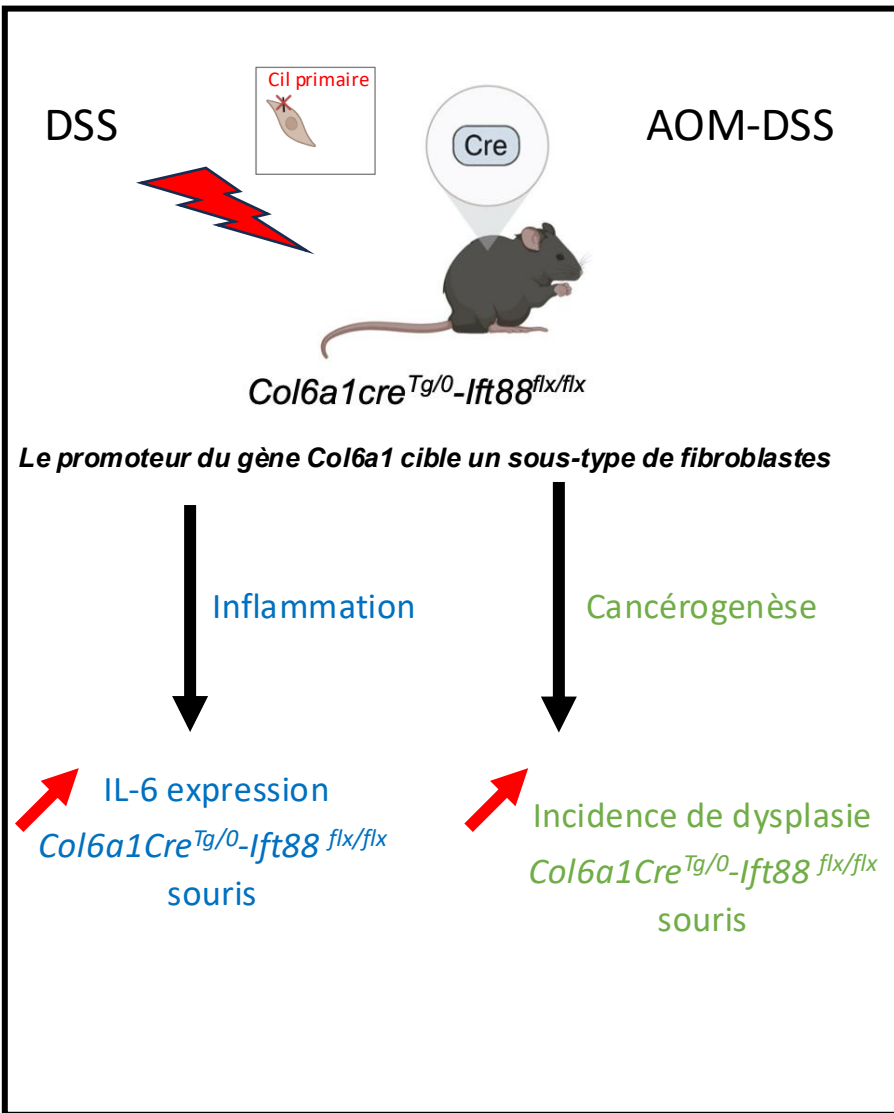
Souris



*Col6a1*cre^{Tg/0}-*lft88*^{flx/flx}

Le promoteur du gène Col6a1 cible un sous-type de fibroblastes

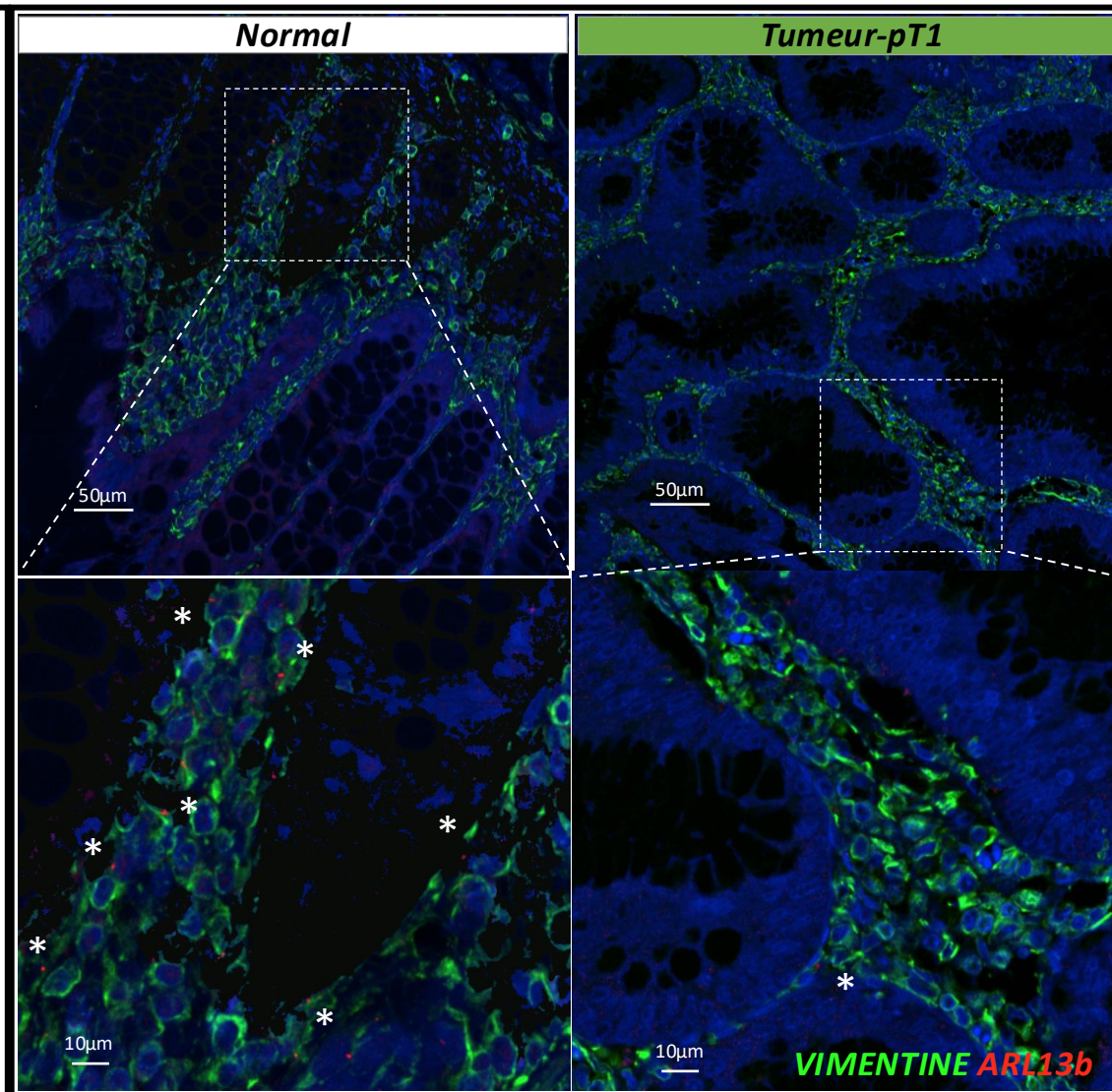
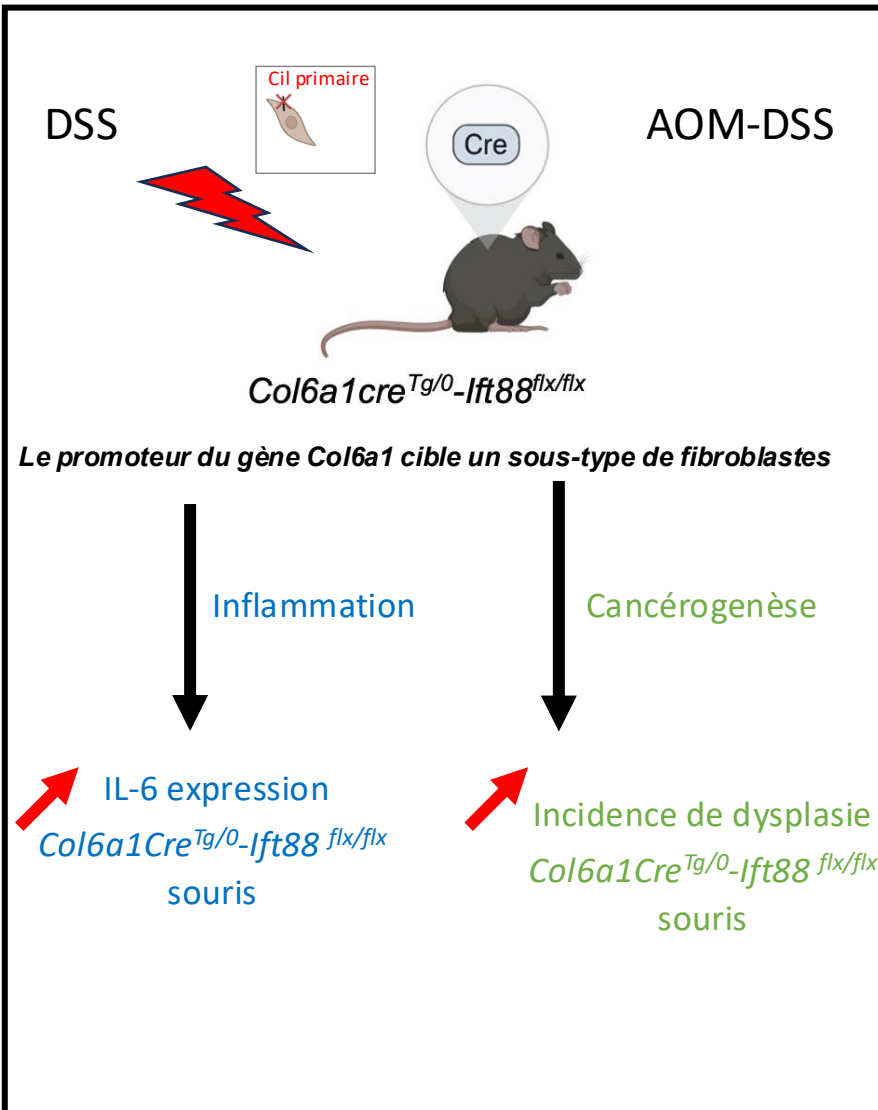
Souris



✓ La diminution du nombre de cils primaires dans le côlon augmente la susceptibilité à l'inflammation et la cancérogenèse

Souris

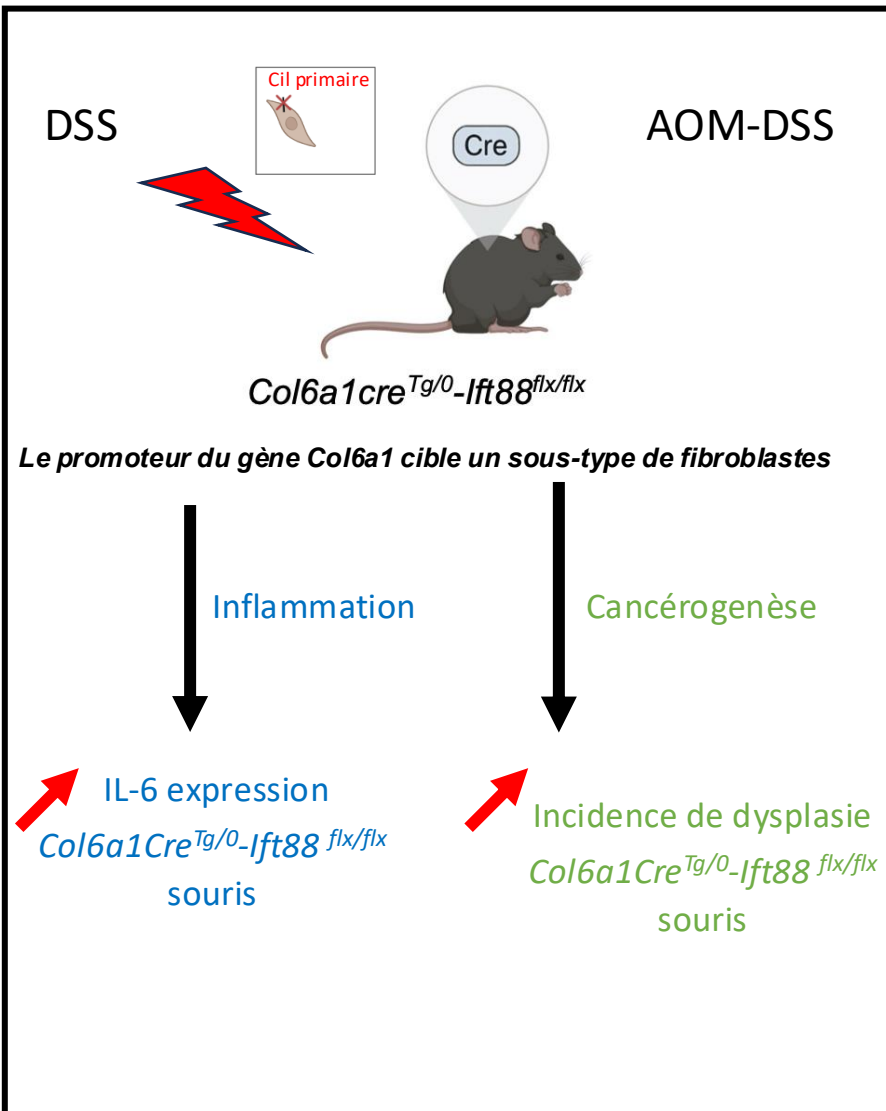
Homme



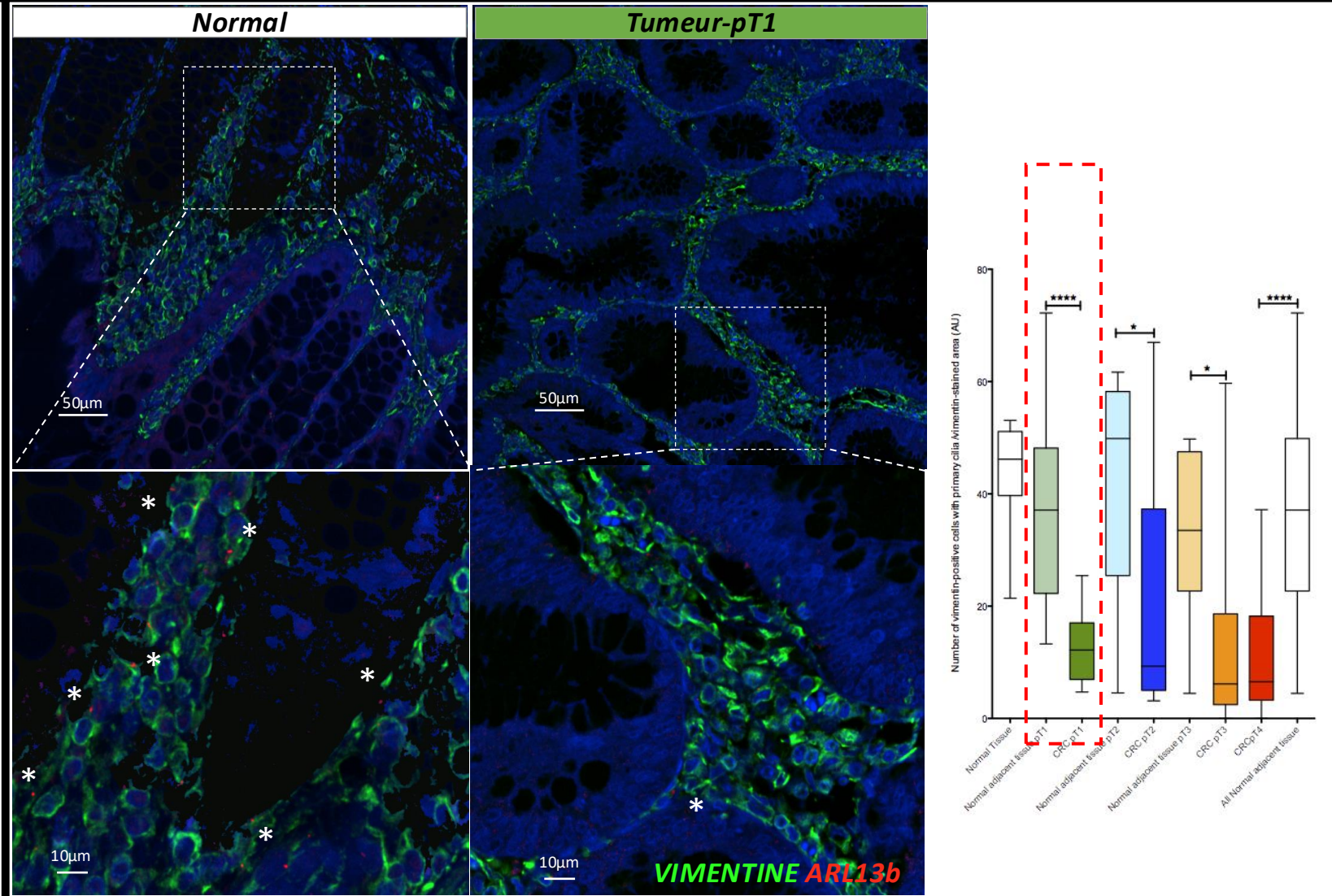
Loss of primary cilia promotes inflammation and carcinogenesis, Paul C et al., EMBO Rep. 2022

✓ La diminution du nombre de cils primaires dans le côlon augmente la susceptibilité à l'inflammation et la cancérogenèse

Souris

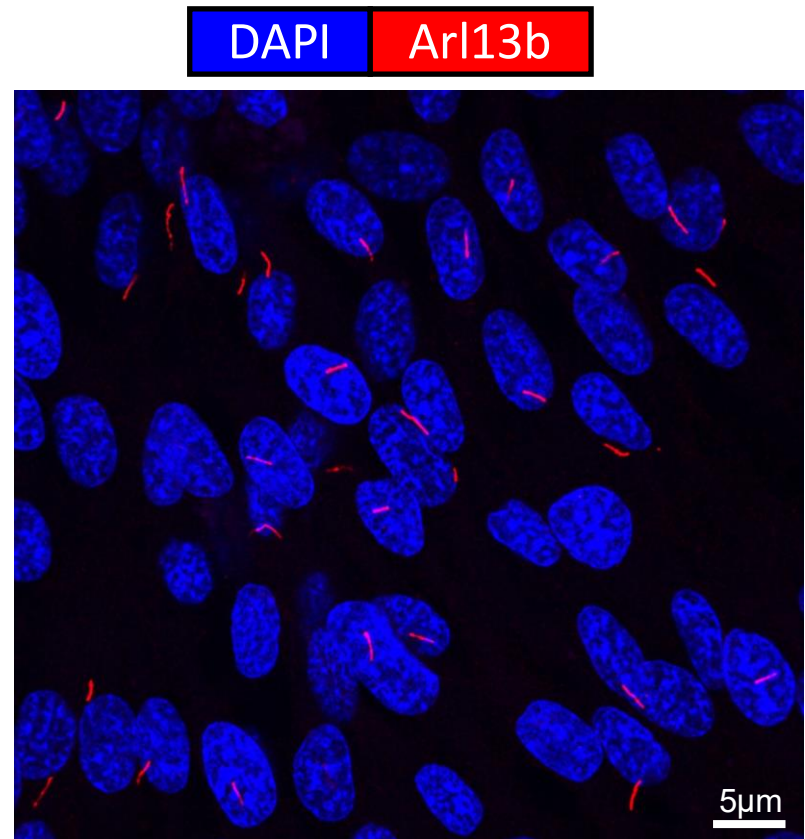


Homme



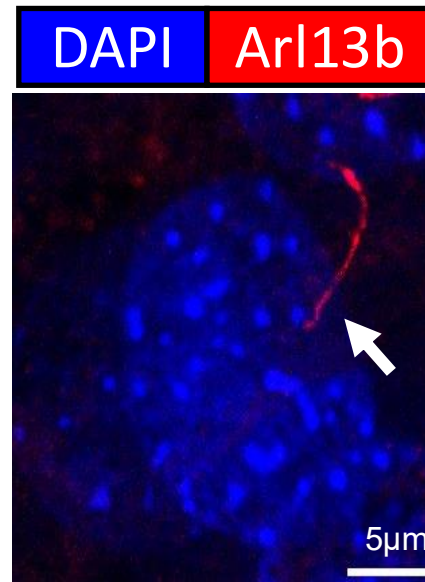
Loss of primary cilia promotes inflammation and carcinogenesis, Paul C et al., EMBO Rep. 2022

✓ La diminution du nombre de cils primaires dans le côlon augmente la susceptibilité à l'inflammation et la cancérogenèse

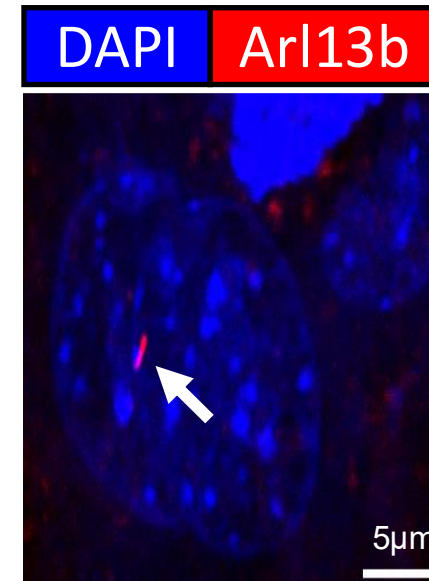


Fibroblastes primaires du côlon de souris

+ pyruvate



+ pyruvate



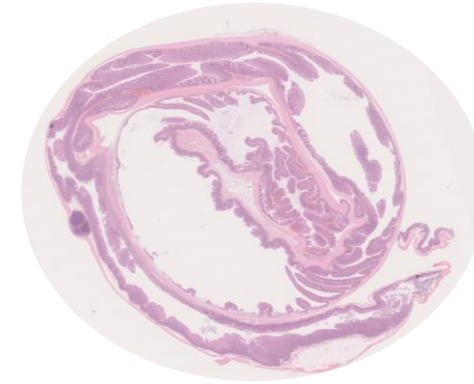
sans pyruvate



Sarieddine M.

- ✓ Le pyruvate favorise la ciliogenèse sans passer par l'IFT88 et atténue la colite induite par le DSS

Le cil primaire, identification d'un biomarqueur précoce du colon?

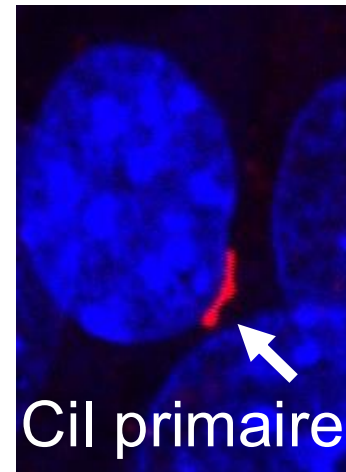


Histologie : caractérisation des lésions

Cil primaire dans les fibroblastes

Rôle du cil dans l'inflammation

Rôle du cil dans le cancer colorectal



Molécule modulant le cil (**pyruvate**...)

Inflammation and Cancer - IGMM, Montpellier

Colon Team

Michael Hahne

Valerie Pinet

Benedicte Lemmers

Maya Saredine

Elisa Charbi

Vanessa Pires

Chloé Pangault

Anja Bosnjak

Gabriela Xavier



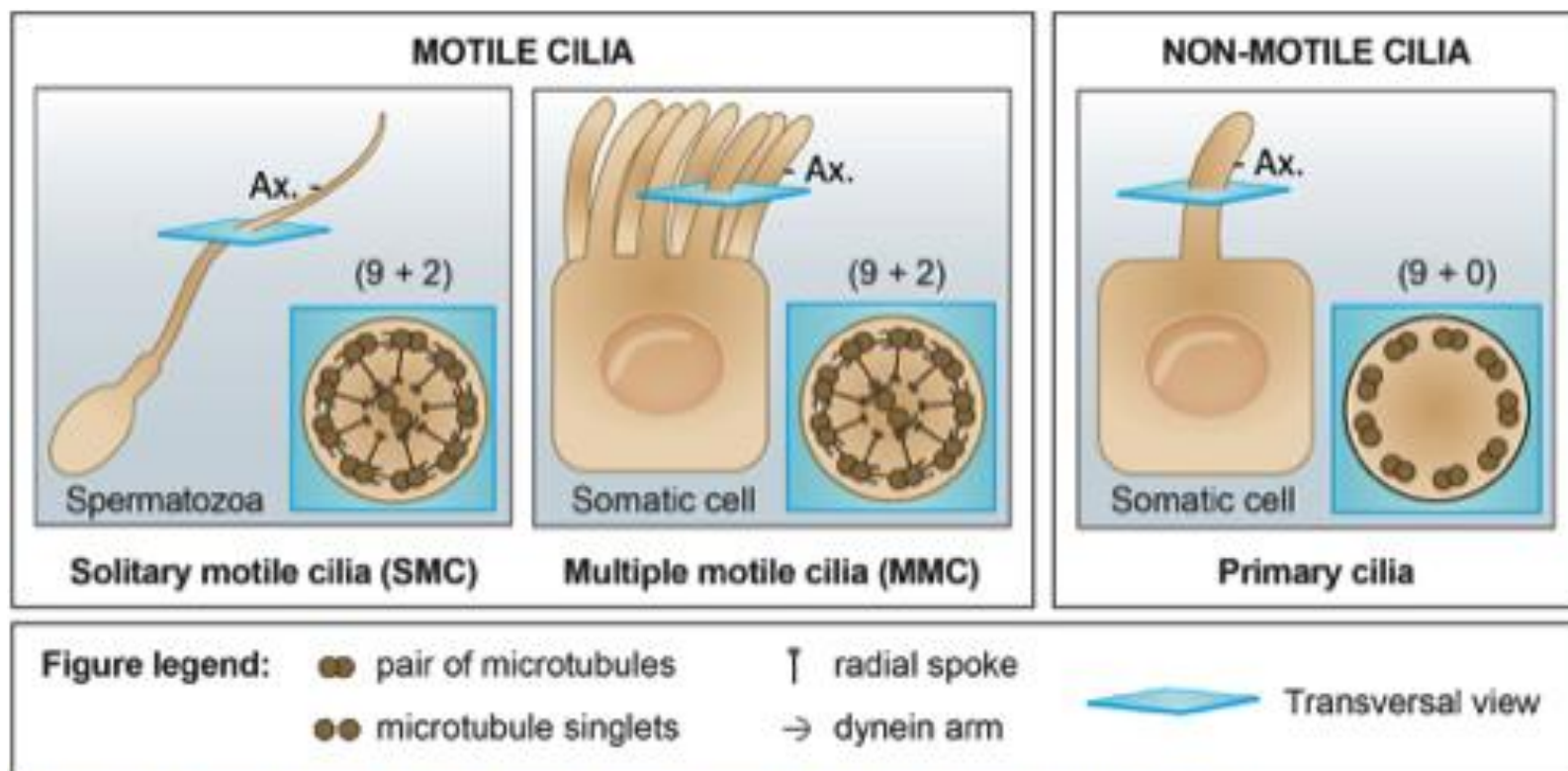
Collaborators:

Emilie Mamessier
(CRCM, Marseille)

Stephane Audebert
(CRCM, Marseille)

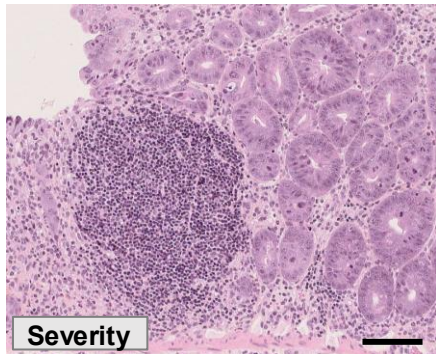
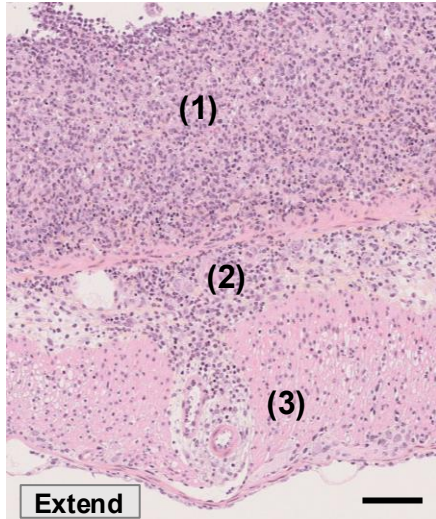
Matthieu La Croix
(IRCM, Montpellier)

Krzysztof Rogowski
(IGH, Montpellier)

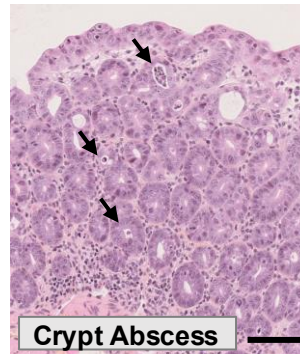
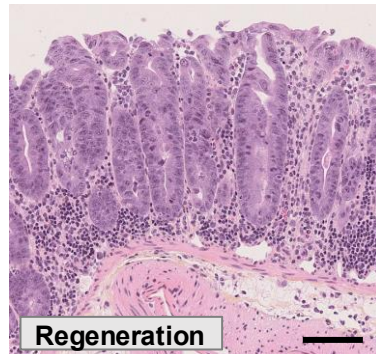
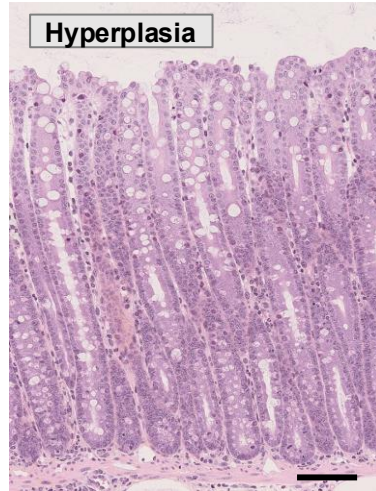


Histological features used for scoring DSS-induced colitis

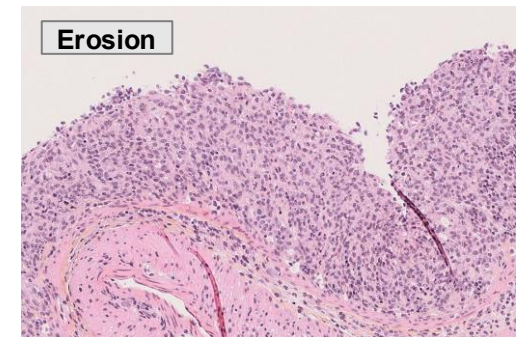
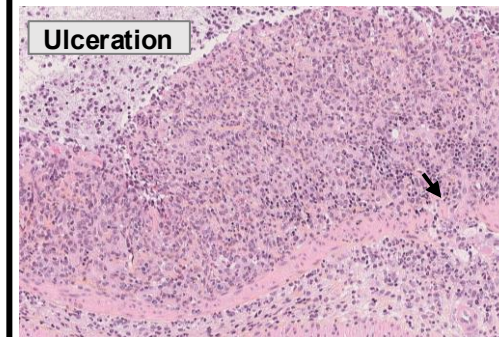
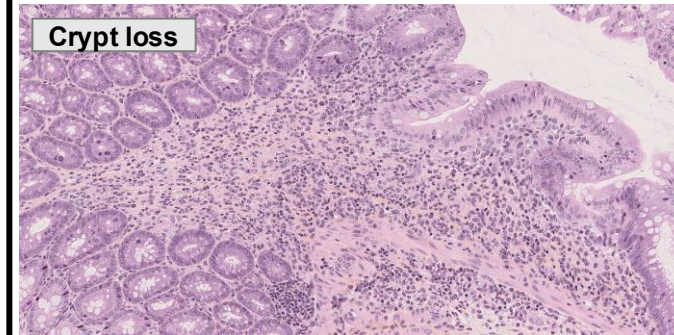
Immune cell infiltrations



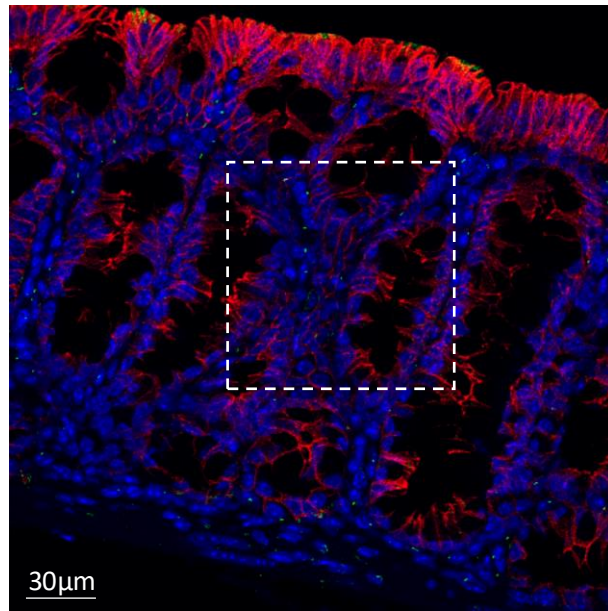
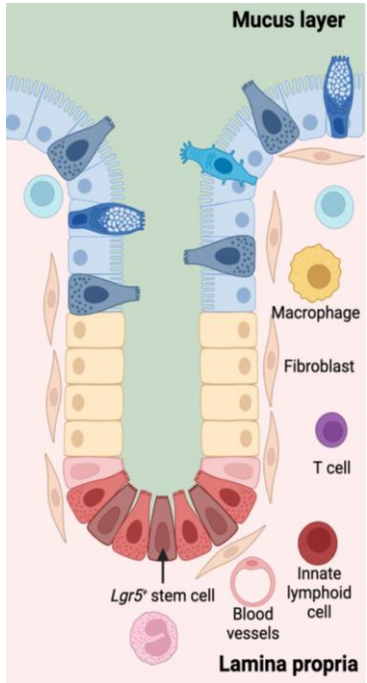
Epithelial changes



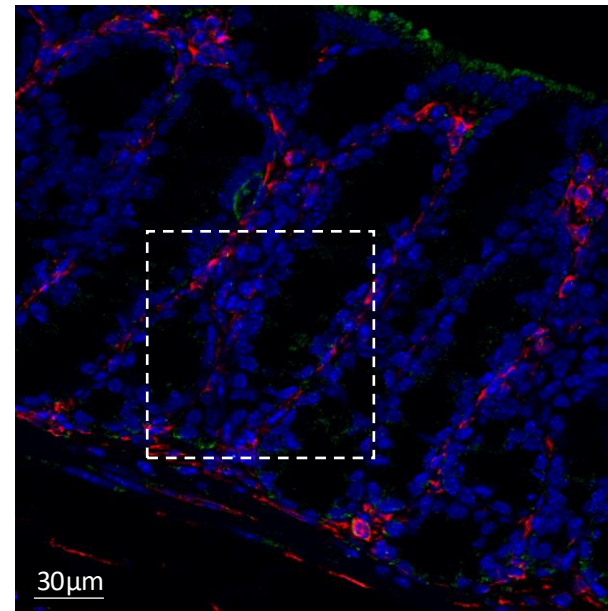
Mucosal architecture



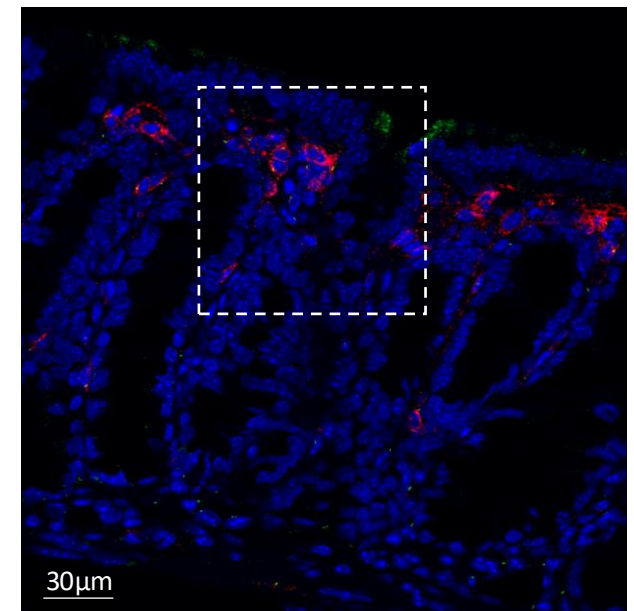
Colon



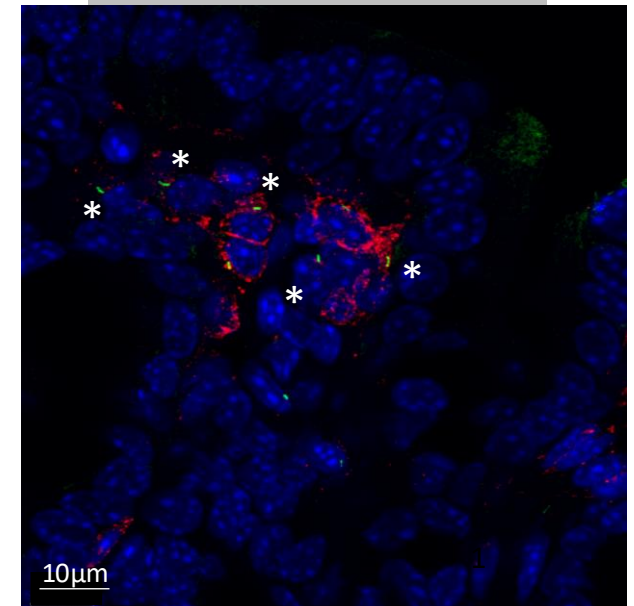
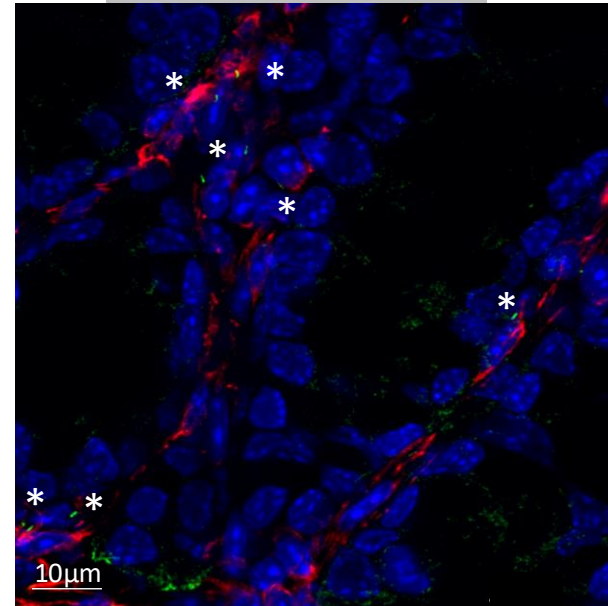
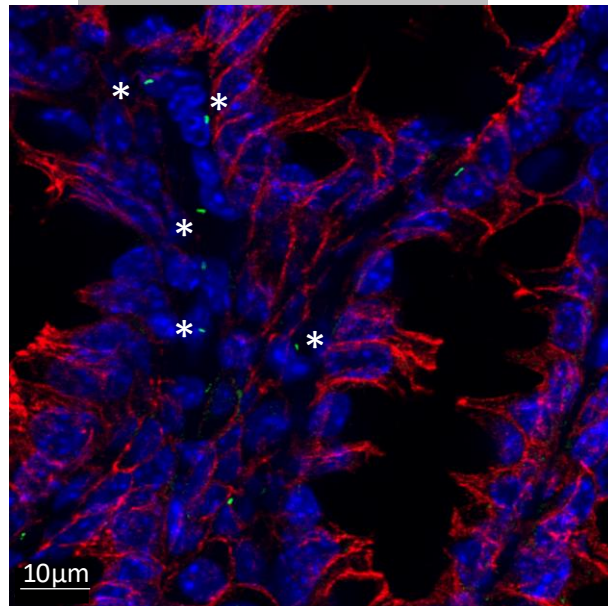
DAPI - Arl13b - Ecad



DAPI - Arl13b - Vim



DAPI - Arl13b - CD140a



✓ Le cil primaire est principalement exprimé par les fibroblastes du côlon

Kidney

Deletion of LKB1 or PKD1 in mouse renal tubules elevates CCL2, promoting inflammation and disease progression in ADPKD

Viau A et al, EMBO J, 2018

In nephronophthisis (NPH), NPH mutations lead to kidney infiltration by neutrophils, macrophages and T cells

Quatredeniers M et al, Hum Mol Genet, 2022

Cartilage

In response to interleukin-1 induces the elongation of PC in chondrocytes, which is necessary for a full inflammatory response.

Wann AKT, Knight MM. Cell Mol Life Sci, 2012

Primary cilia also regulate IL-1 β -induced NF- κ B signaling, a key pathway in inflammation.

Wann AKT et al Cell Signal, 2014

Primary cilia in inflammation

Skin

The epidermis of patients with inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis expresses high numbers of ciliated cells.

This correlates with enhanced JNK phosphorylation, which is regulated by the ciliary transport

Rizaldy D et al, Exp Dermatol, 2021

Colon

Partial loss of colonic primary cilia in collagen 6 fibroblasts promotes inflammation and carcinogenesis

Paul et al, EMBO J, 2022

PC and inflammation

Kidney

Deletion of LKB1 or PKD1 in mouse renal tubules elevates CCL2, promoting inflammation and disease progression in ADPKD

Viau A et al, EMBO J, 2018

In nephronophthisis (NPH), NPH mutations lead to kidney infiltration by neutrophils, macrophages and T cells

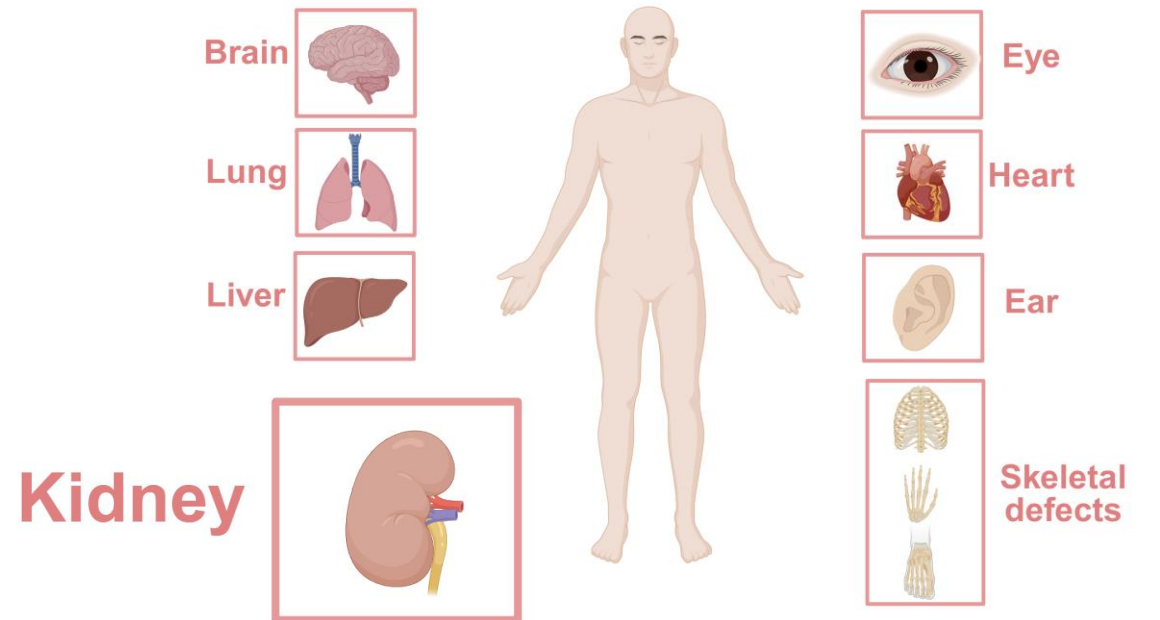
Quatredeniers M et al, Hum Mol Genet, 2022

Colon

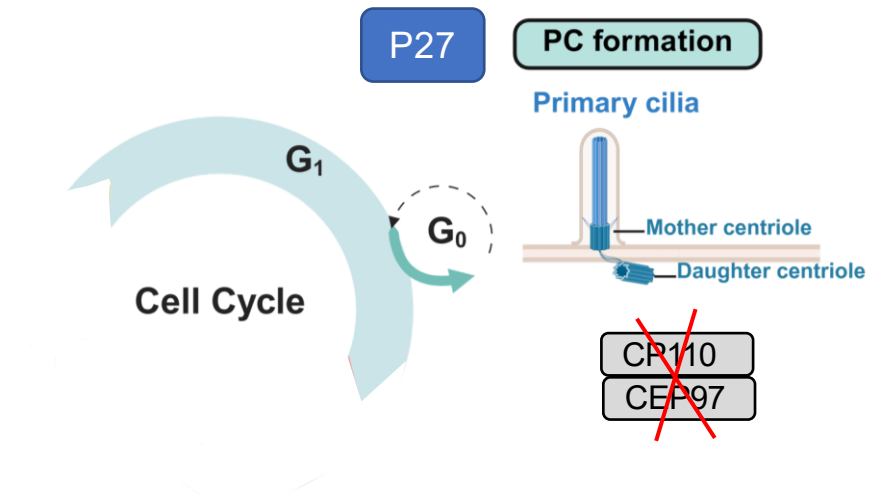
Partial loss of colonic primary cilia in collagen 6a1 fibroblasts promotes inflammation

Paul et al, EMBO J, 2022

Different organs affected by ciliopathies

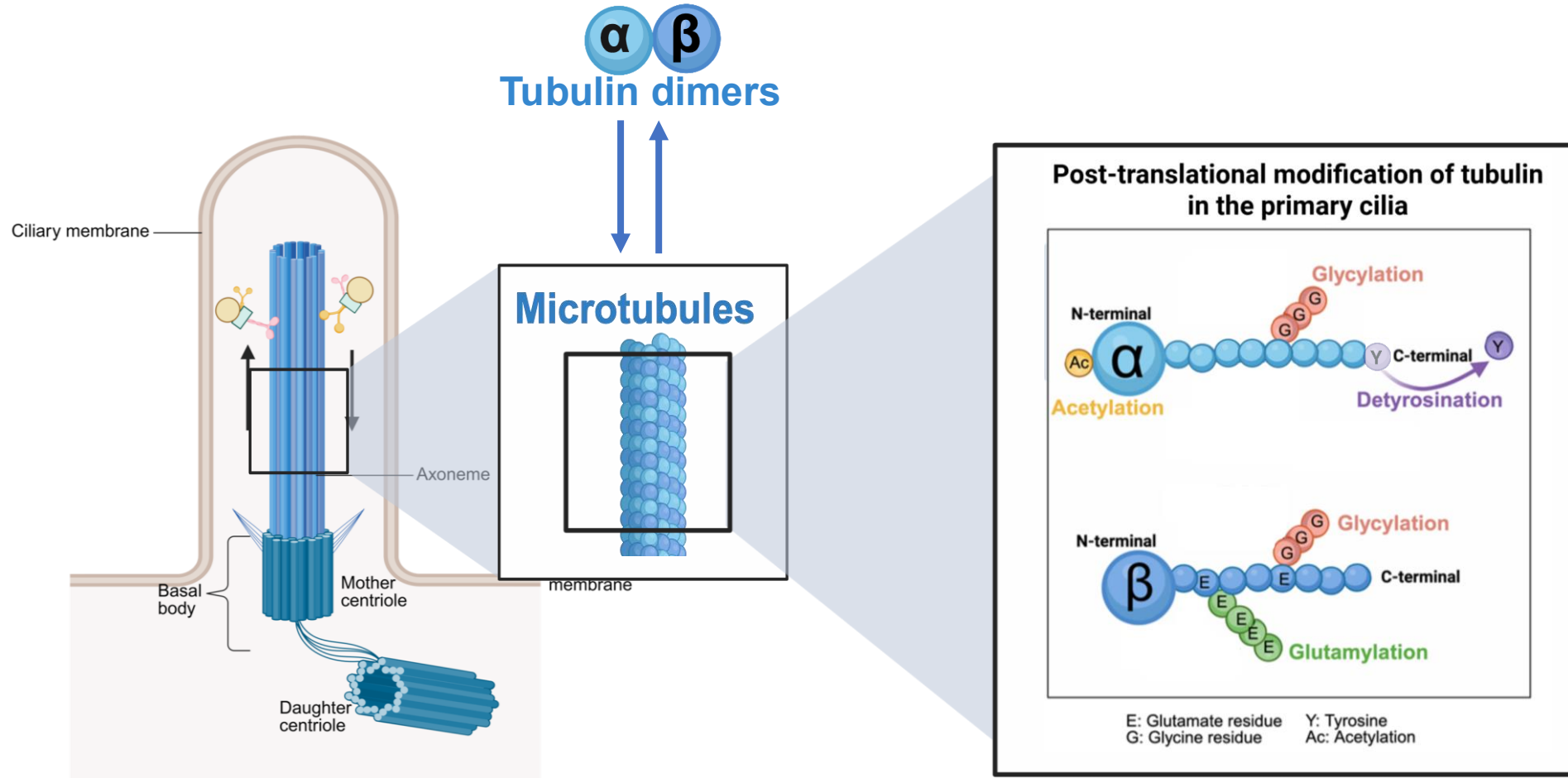


Cell cycle regulation of PC

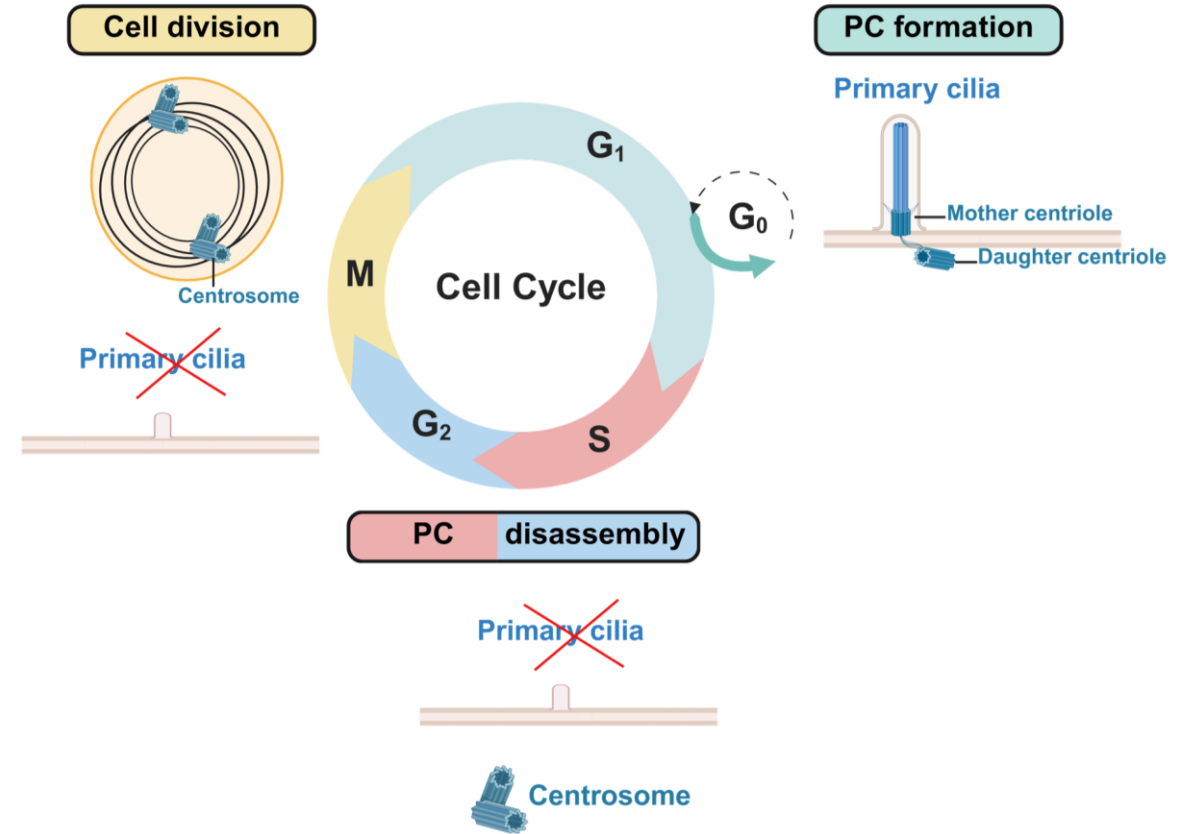
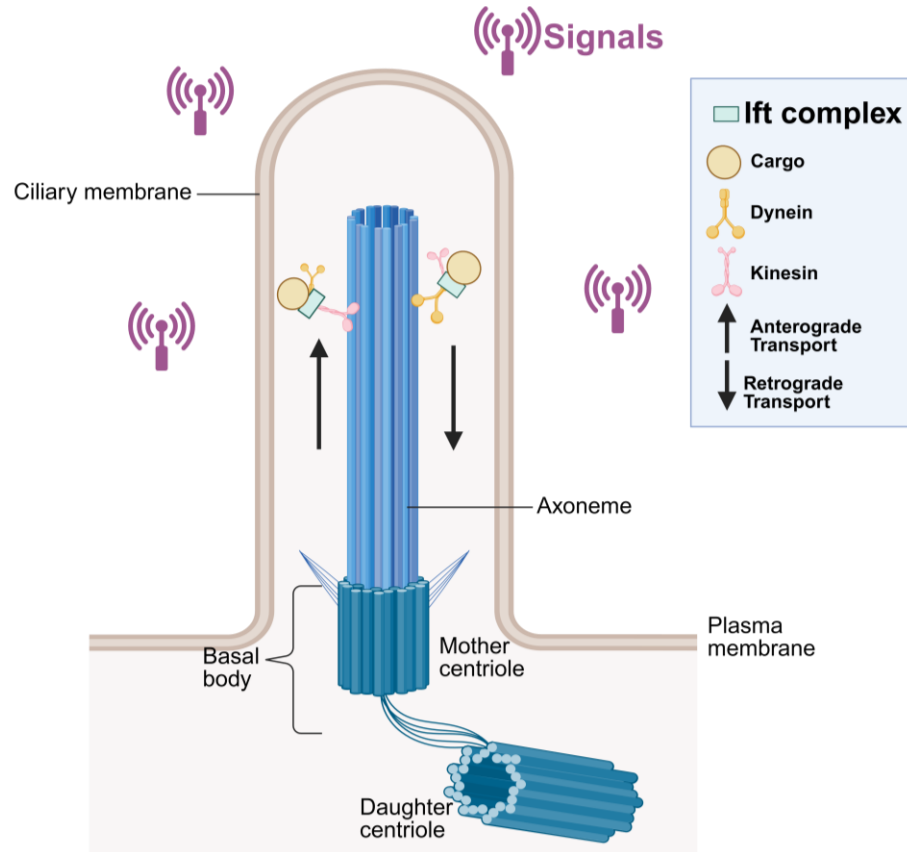


PC occurs only in G₀/G₁ phase of the cell cycle

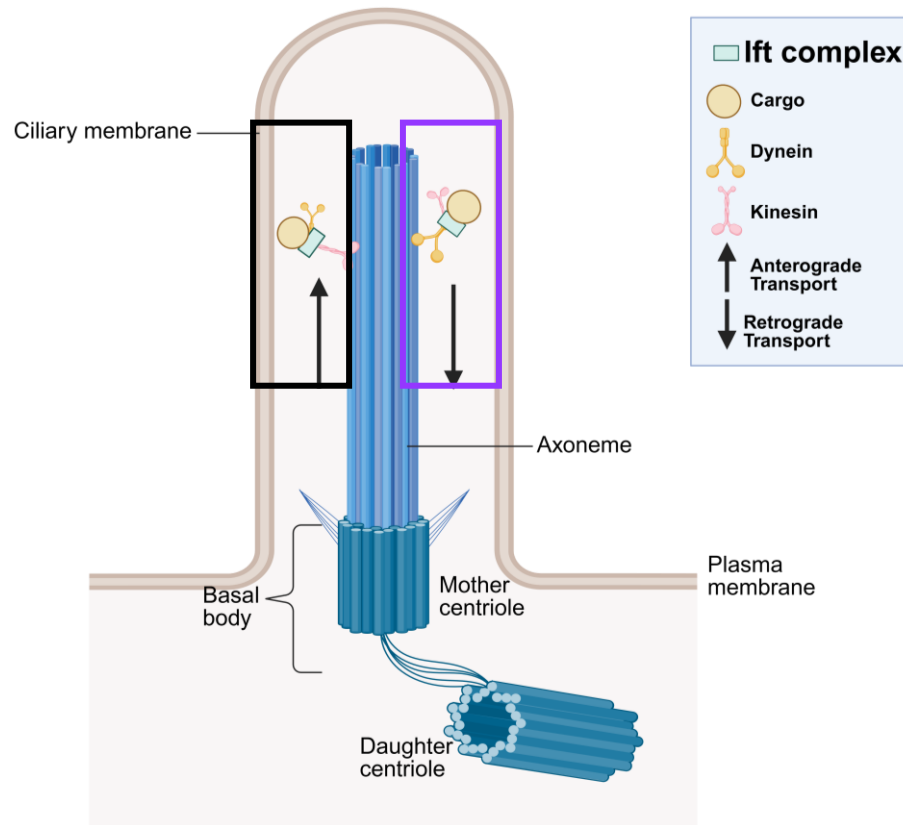
Primary cilia's structure and tubulin modifications



Biology of the primary cilia



Biology of the primary cilia

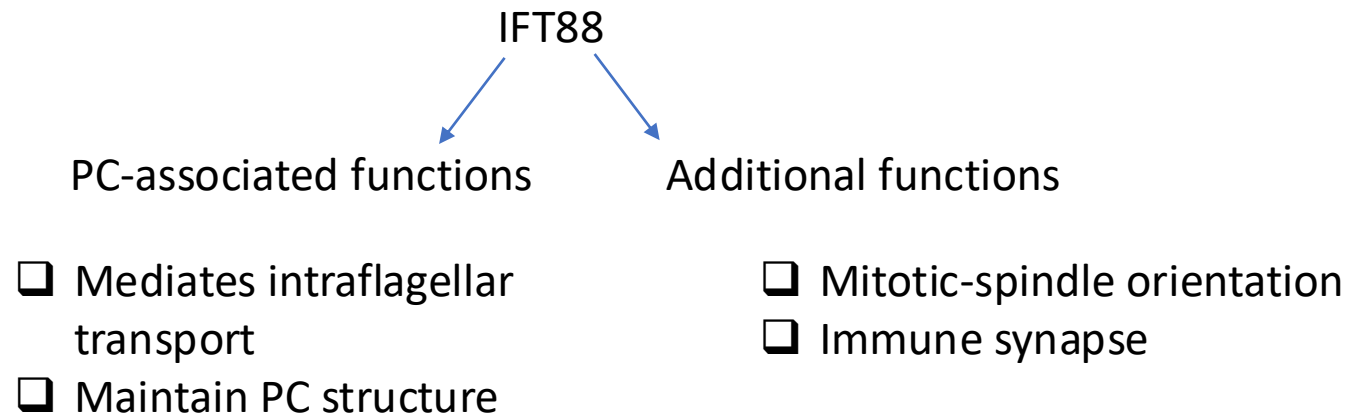


IFT complex: IFT-A and IFT-B subcomplexes

IFT-A with dynein mediates the retrograde transport

IFT-B with kinesin mediates the anterograde transport

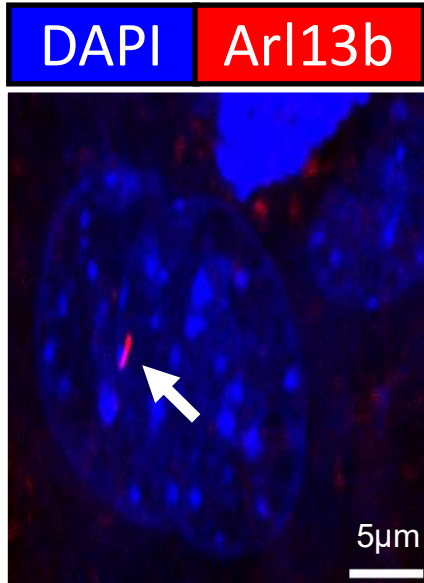
IFT88 is among the IFT-B complex



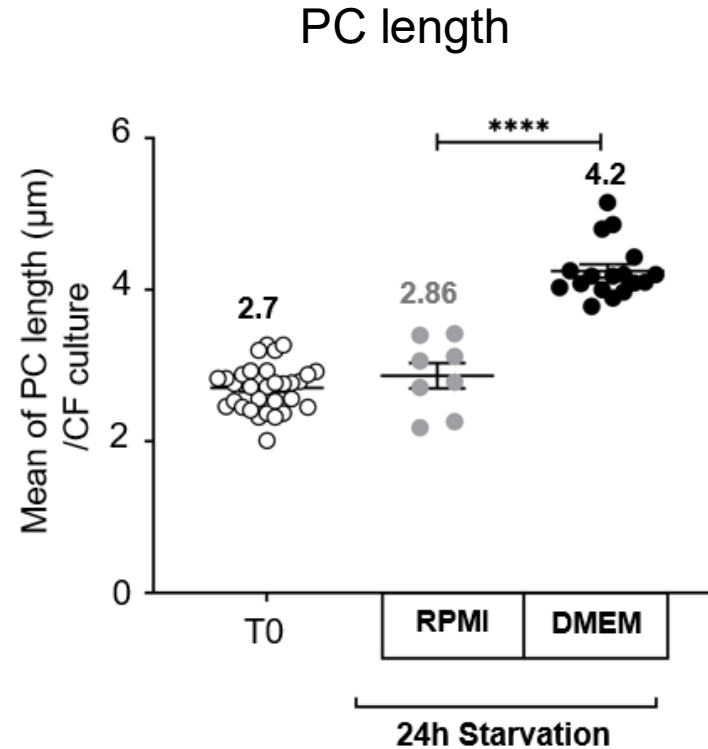
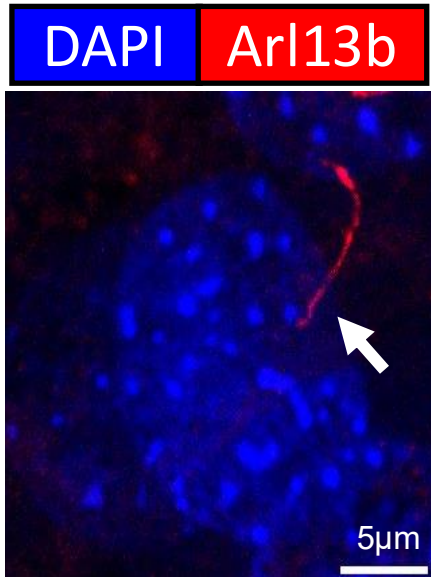
Results

Environmental impact on PC

RPMI



DMEM



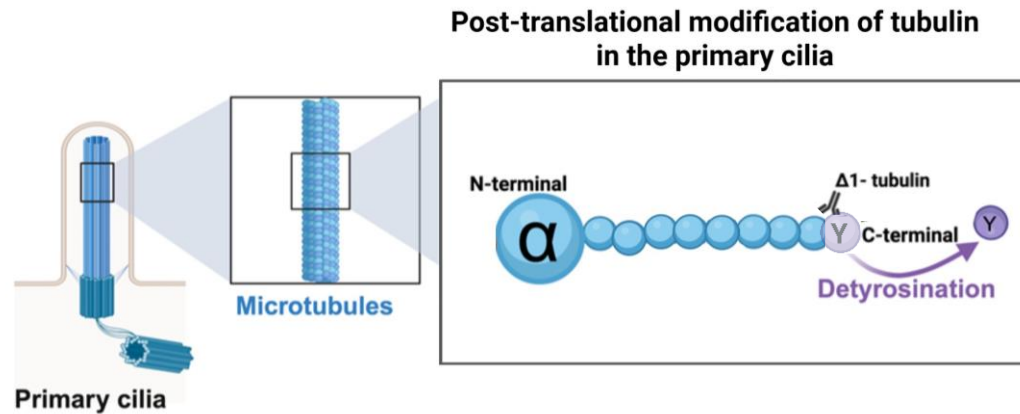
DMEM medium is 2X richer than RPMI medium including:

- ☐ Glucose
(no effect on PC length)
- ☐ Calcium
(no effect on PC length)
- ☐ Pyruvate?

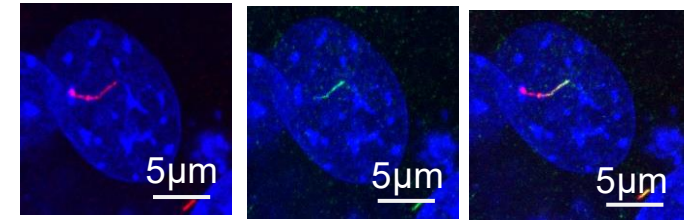
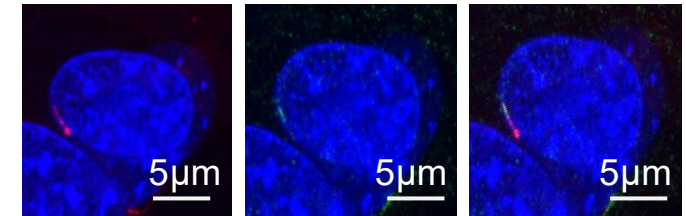
Medium composition is modulating PC length

Results

Detyrosination of alpha-tubulin in the PC



DAPI Arl13b Δ1-tubulin



Pyruvate increases the detyrosination level of PC

