

La Lettre de l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Normandie



Janvier 2021

N° 75

Cher(e)s collègues, Impossible de parler de l'année qui commence sans revenir sur celle qui vient de s'écouler. Nous venons de vivre une année 2020 qui au niveau planétaire a connu dans le domaine de la médecine et de la recherche biomédicale à la fois le pire (avec par exemple la promotion par certains, de façon excessive et injustifiée, de traitements notoirement inefficaces), mais aussi le meilleur avec l'explosion du concept de vaccin à ARN, par un scénario digne des meilleures sagas et qui trouvera sans nul doute la place qu'il mérite dans les futurs ouvrages d'histoire de la médecine.

Plus près de nous, l'épidémie COVID-19 a vu nos laboratoires et structure de recherche s'adapter rapidement à une situation totalement inédite, et mettre en place et appliquer des plans de continuation d'activité ayant permis de maintenir la production de recherche et l'encadrement de doctorants les meilleurs possibles compte tenu du contexte. En parallèle, plusieurs laboratoires ou services hospitaliers ont contribué de façon active à l'effort mondial de recherche autour de la COVID-19, en publiant des travaux originaux dans le domaine du dépistage, de la prise en charge et des conséquences de la pandémie.

Meilleurs vœux

Malgré ces difficultés, la fédération IRiB a maintenu nombre de ses activités, en particulier en contribuant de façon importante à la phase finale de préparation du prochain contrat de plan Etat Région, ainsi que dans la future stratégie de spécialisation intelligente (S3) de la région, où l'innovation biomédicale occupe une place centrale. Nous pouvons également nous féliciter des réussites en termes de financement de grands équipements, principalement via les dispositifs RIN plateforme qui, en 2020, ont bénéficié en particulier aux plateformes IBISA, PRIMACEN et PISSARO. Enfin, notre projet d'Unité Mixte de Service (UMS) progresse, toujours avec le fort soutien de l'Université en termes de dotation financières et de ressources humaines, il a maintenant été présenté et reçu favorablement par ses potentielles tutelles Inserm et CNRS. J'en profite pour remercier tous les acteurs qui ont contribué activement à ces réussites. S'il est impossible de tous les citer, je voudrais tout particulièrement noter le remarquable travail réalisé par **Ludovic Galas**, à la fois dans le domaine des grands équipements et dans celui du dossier UMS.

L'année 2021 débute avec le formidable espoir apporté par le déploiement rapide de la vaccination sur notre territoire. Nous comptons sur chacun pour diffuser la 'bonne parole' autour de vous, auprès de vos proches, de vos relations personnelles et professionnelles, etc... et témoigner sur l'exceptionnelle efficacité et sécurité des solutions vaccinales disponibles, et la nécessité de recourir largement à la vaccination dès que possible.

Plus spécifiquement pour ce qui concerne l'IRiB, 2021 sera encore une année importante, avec en particulier les évaluations de nos laboratoires et unités de recherche par l'HCERES et les grands organismes, pour un CQD qui devrait selon toute logique être prolongé d'une année (2022-2027). Nous espérons également que 2021 verra aboutir nos démarches de labellisation de l'UMS, et tout particulièrement sa reconnaissance par les grands organismes.

Enfin, 2021 débute pour l'IRiB par un changement important au niveau de sa direction. En effet, le comité de direction réuni le 13 janvier a proposé à l'Université de confier la direction de la Fédération au Pr **Pierre Déchelotte**. Ces années de direction de l'IRiB ont été particulièrement riches : en plus des évolutions majeures déjà évoquées plus haut dans la structuration des plateformes, nous avons renforcé les liens avec la recherche clinique, en lien avec le CHU et les structures universitaires, et géré la transition entre la structuration Haut Normande en GRR vers les dispositifs actuels des Réseaux d'intérêt Normand. Cette transition doit bien évidemment se poursuivre en gardant en ligne de mire l'objectif de création d'une fédération normande. Il ne fait aucun doute que **Pierre** saura poursuivre ces objectifs avec l'énergie qu'on lui connaît, et fournir un nouvel élan dans la vie de la Fédération et dans le soutien à la recherche biomédicale Rouennaise.

Je vous souhaite à toutes et à tous mes meilleurs vœux pour l'année 2021, qu'elle vous apporte bonheur et accomplissement personnel et professionnel.

Vincent Richard

Labellisation de 3 Fédérations Hospitalo-Universitaires à Rouen

■ Les Fédérations (ou Départements) Hospitalo-Universitaires (FHU ou DHU) sont des initiatives réparties sur toute la France, déclinées pour ce qui nous concerne au niveau de l'inter-région G4 (Amiens, Caen, Lille et Rouen). L'objectif est de renforcer les relations hospitalo-universitaires au travers d'un projet de recherche, de soin et d'enseignement, sur des thématiques médicales d'excellence.

Une première vague menée en 2014 (qui avait conduit à l'obtention de 2 FHU à Rouen), portée en parallèle par Lille et par un consortium Amiens-Caen-Rouen, a fait l'objet d'une évaluation qui a « *mis en évidence une structuration réelle des thématiques portées par chacune d'entre-elles* » (rapport G4). Ainsi, un nouvel appel à projet FHU, cette fois-ci unique, a été lancé en 2020 par le G4 avec le soutien de l'Inserm et des quatre universités de l'inter-région Nord-Ouest.

Seize projets, tous à forte composante inter-régionale, ont franchi la barre de l'analyse de l'éligibilité (réalisée par les CRBSP) et ont fait l'objet d'une évaluation par des experts externes, et par un comité d'évaluation national (présidé par le Pr **Jean-François Dhainaut**) avec audition des porteurs. L'arbitrage du G4 a conduit à **retenir 8 dossiers, dont 3 portés par des structures Rouennaises** :

- **FHU CARNAVAL** (CARDiac Research Network on Aortic Valve and heart faiLure) portée par **Hélène Eltchaninoff**, Service de Cardiologie et UMR U1096 EnVI
- **FHU G4 GENOMIQUE** (Développement de la génomique médicale à l'ère post-génome), portée par **Thierry Frébourg**, Service de Génétique et UMR U1245 GPMCN
- **FHU PEA** (Facteurs de vulnérabilité/résilience influençant les trajectoires développementales et les modalités adaptatives d'enfants et d'adolescents confiés à l'aide sociale à l'enfance), portée par **Priscille Gerardin**, Service de Pédiopsychiatrie

A noter que l'UMR U1245 GPMCN est impliquée également dans la FHU A2M2P portée par **Sonia Dollfus** à Caen, et que la FHU RESPIRE portée par **Claire Andrejak** à Amiens, intègre les Unités CNRS 6014 COBRA et 6270 PBS, ainsi que les plateformes PRIMACEN et PISSARO. Enfin, plusieurs services hospitaliers sont impliqués dans les FHU RESPIRE (Amiens) et PRECISE (Lille).

Ces succès démontrent de nouveau l'excellence de nos structures de recherche biomédicale, ainsi que leur capacité à monter et piloter de larges projets structurants multipartenaires.



Nomination

■ Le Pr **Olivier Boyer**, directeur de l'Unité mixte Inserm - Université de Rouen Normandie 1234, a été nommé membre du *Board of Directors* de la *Federation of Clinical Immunology Societies* (FOCIS). Contribuant à la visibilité internationale de l'IRIB (<http://www.focisnet.org/about-focis/leadership/>), il assurera avec **Megan Levings** (Canada) la coordination du FOCIS *Centers of Excellence* (FCE) *committee* en tant que *Multinational Chair* en charge des centres d'excellence situés hors US/Canada. Le FCE *Pathophysiology, Auto-immunity and Biotherapy* qu'il coordonne à Rouen avec **Catalina Abad** développe des recherches translationnelles dans le domaine des maladies auto-immunes (myosites, pemphigus) et des essais thérapeutiques (biomédicaments, thérapie cellulaire, CAR T cells).



FCE Chair

Megan Levings,
PhD

The University of
British Columbia

FOCIS
Federation of Clinical
Immunology Societies
focisnet.org



**Multinational FCE
Chair**

Olivier Boyer, MD,
PhD

Rouen Institute for
Research and
Innovation in
Biomedicine

Réunion scientifique

■ Dans le cadre des Journées Francophones de Nutrition JFN « virtuelles » organisées du 25 au 27 novembre 2020 sous la présidence conjointe du Pr



Pierre Déchelotte (Président de la SFNCM) et du Dr **Béatrice Morio**

(Présidente de la SFN), le Pr **Moïse Coëffier** (Inserm UMR 1073) a été invité à donner une conférence sur le thème « Entérohormones et dénutrition ». Lors de ces journées, le Dr **Marie Galmiche** (Inserm UMR 1073 et Département de Nutrition, CHU de Rouen) a reçu le

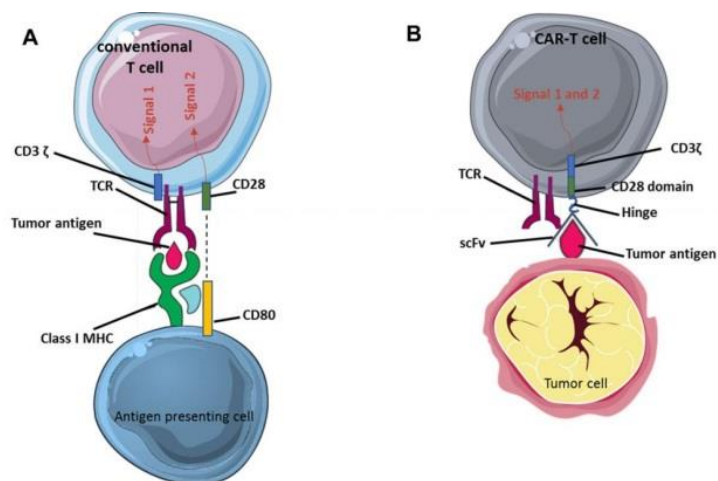
prix Bernard Beaufrère de la SFNCM (17 k€) pour son projet de recherche intitulé « Etude de l'évolution du microbiote intestinal et du devenir de patients avec un trouble du comportement alimentaire (TCA) après 18 mois de prise en charge thérapeutique » et le Dr **Asma Amamou** (Inserm UMR 1073) a reçu le prix de mobilité (25 k€) pour le projet intitulé « Modulation nutritionnelle par approche probiotique de la fibrose intestinale dans un modèle murin de MICI ».



Ressources on-line : tout savoir (ou presque) sur les CAR T cells à travers un cas clinique

■ Le Pr **Olivier Boyer** (Directeur de l'Inserm U1234 – Université de Rouen Normandie) et le Dr **Khadija Ait-Bih** (Laboratoire d'immunologie et biothérapies du CHU de Rouen) ont publié un dossier clinique pour illustrer le principe des CAR T cells et du syndrome de relargage de cytokines qui peut émailler leur utilisation. Vous pouvez le consulter librement et tester vos connaissances sur le site *Immunopaedia* qui fournit des supports d'enseignement pour les cours internationaux d'immunologie organisés par l'*International Union of Immunology Societies* (IUIS). **Olivier Boyer** est membre du *Steering Committee* de *Immunopaedia*.

<https://www.immunopaedia.org.za/clinical-cases/immunotherapy/keep-up-while-the-storm-is-raging/>

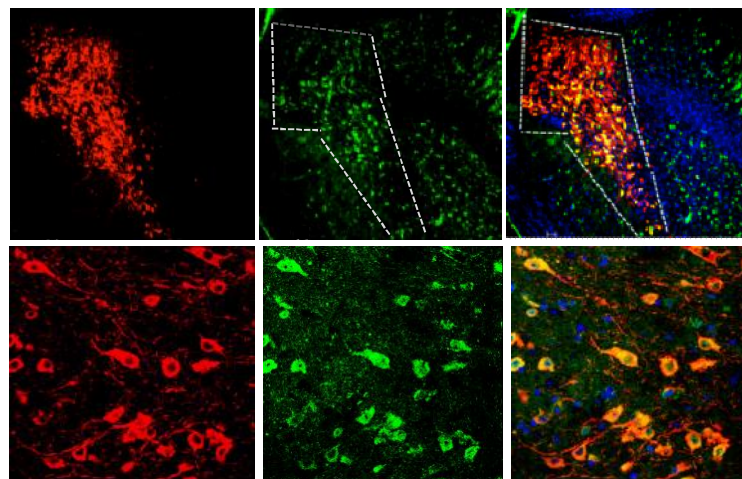


Principle of CAR-T cells. (A) Activation of conventional T cells. Recognition of a peptidic antigen presented by a molecule of the major histocompatibility complex (MHC, i.e. an HLA molecule in humans) by the TCR/CD3 complex provides signal 1 of T cell activation (only the ζ chain of CD3 is represented here). Co-stimulation (signal 2) is provided to the T cell by molecules such as CD80 on the antigen-presenting cell. (B) In CAR-T cells, the single chain variable fragment (scFv) of the chimeric antigen receptor (CAR) recognises the tumor antigen independently of MHC restriction. Activation motives contained in the intracellular moiety of the CAR directly provide signal 1 (CD3 ζ) plus signal 2 (CD28 or 4-1BB), leading to strong activation of the CAR-T cell.

Publications

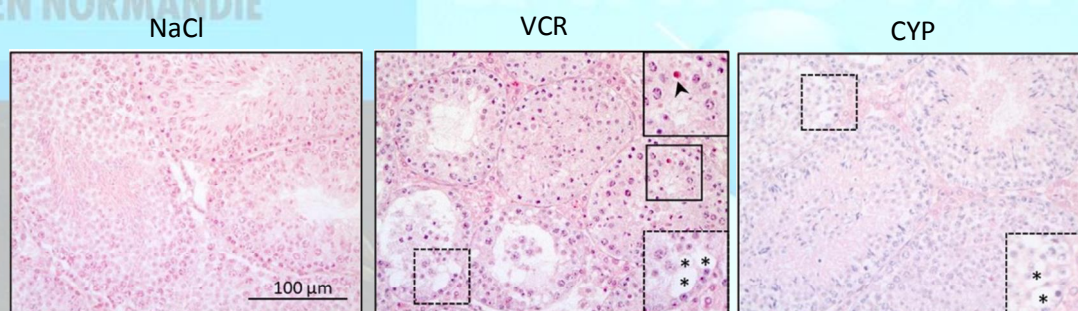
■ **Alsharif I., Boukhzar L., Lefranc B., Godefroy D., Aury-Landas J., do Rego J.L., do Rego J.C., Naudet F., Arabo A., Chagraoui A., Maltête D., Benazzouz A., Baugé C., Leprince J., Elkahouloun A.G., Eiden L.E. and Anouar Y.** Cell-penetrating, antioxidant SELENOT mimetic protects dopaminergic neurons and ameliorates motor dysfunction in Parkinson's disease animal models. Dans cet article paru dans *Redox Biol.* (<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101839>), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur Dr **Youssef Anouar**), en collaboration avec des chercheurs de l'Institut des Maladies Neurodégénératives (CNRS UMR 5293, Université de Bordeaux), du laboratoire Bioconnect (EA 7451, Université de Caen Normandie), du National Human Genome Research Institute (NIH, USA), du National Institute of Mental Health (NIH, USA), des plateformes SCAC et PRIMACEN de l'IRIB ainsi que du Service des Ressources Biologiques de l'UFR

Sciences et Techniques, ont montré qu'un peptide mimétique de la SELENOT, une protéine neuroprotectrice et antioxidante fortement exprimée dans les tissus nerveux et endocrines, est capable de promouvoir la survie des neurones et des fibres nerveuses dopaminergiques dans des conditions neurotoxiques. Après administration intranasale, ce peptide, dénommé PSELT, a la capacité de traverser les membranes et barrières biologiques pour agir dans différents compartiments intracellulaires des neurones dopaminergiques qui sont affectés par le stress oxydant et qui sont à l'origine de la neurodégénérescence observée lors de la maladie de Parkinson. Dans des modèles de cette maladie neurodégénérative chez le rongeur, le PSELT prévient la neurodégénérescence de la voie nigro-striée et améliore ainsi l'activité motrice des animaux. Des études mécanistiques par analyse transcriptomique ont révélé que le PSELT reverse l'expression de gènes altérés dans la maladie de Parkinson en régulant des facteurs transcriptionnels impliqués dans des processus épigénétiques. Ces résultats ont d'une part mis en lumière le lien existant entre le stress oxydant, les régulations épigénétiques et la neuroprotection, et d'autre part ont permis de démontrer le potentiel thérapeutique de ce nouveau peptide ciblant le stress oxydant à différents niveaux intracellulaires pour le traitement de la maladie de Parkinson et probablement d'autres maladies neurodégénératives.



Localisation du peptide mimétique PSELT (marquage en vert) dans les neurones dopaminergiques (marquage en rouge) de la substance (en pointillés) noire après administration intranasale dans un modèle de la maladie de Parkinson chez la souris (panel du haut). Un agrandissement dans cette aire cérébrale (panel du bas) permet d'apprécier l'action intracellulaire de ce peptide. Les noyaux cellulaires sont colorés en bleu.

■ **Delessard M., Saulnier J., Dumont L., Rives-Feraille A., Rives N. and Rondanino C.** *Paradoxical risk of reduced fertility after exposure of prepubertal mice to vincristine or cyclophosphamide at low gonadotoxic doses in humans.* Dans cet article publié dans *Scientific Reports* (doi: 10.1038/s41598-020-74862-8), les chercheurs de l'EA4308 (Directeur Pr **Nathalie Rives**) mettent en évidence, dans le modèle murin, une forte diminution de la fertilité chez les mâles après exposition au cyclophosphamide et à la vincristine pendant la période prépubère. Les résultats montrent un impact à long terme de ces molécules de chimiothérapie sur le tissu testiculaire, les gamètes et la fertilité. Bien que ces molécules soient classiquement utilisées dans le traitement de cancers pédiatriques, les études évaluant l'impact de l'administration de ces chimiothérapies avant la puberté restent rares. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la thèse de **Marion Delessard**, soutenue par une allocation doctorale co-financée par la Région Normandie et la Ligue Nationale Contre le Cancer. Projet réalisé avec le soutien de l'Agence de la Biomédecine #19AMP010.



Exemples d'altérations morphologiques du tissu testiculaire chez des souris adultes ayant reçu pendant la période prépubère de la vincristine (VCR), du cyclophosphamide (CYP) ou du sérum physiologique (NaCl). La présence de noyaux picnotiques et de vacuoles est indiquée par une flèche et des astérisques, respectivement.

Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Pr Vincent Richard (vincent.richard@univ-rouen.fr)
Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

