

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



Octobre 2022

N° 89

Symposium « Impact et régulation des stéroïdes en physiopathologie »



■ Le Symposium « Impact et régulation des stéroïdes en physiopathologie », organisé par les Drs **Rachel Marion-Letellier** (Inserm U1073, ADEN) et **Christine Rondanino** (Inserm U1239, NorDiC), se tiendra le vendredi 25 novembre 2022 à l'UFR Santé de Rouen dans l'amphithéâtre 500 au rez-de-chaussée du Bâtiment Stewart. La journée comprendra plusieurs conférences sur le thème des hormones stéroïdes dans les systèmes endocrinien, nerveux, reproducteur, musculaire, digestif et cardiovasculaire présentées par **Kelly De Sousa** (Inserm U1239, Rouen, France) ; **Rachida Guennoun** (Inserm U1195, Kremlin-Bicêtre, France) ; **Serge Nef** (Université de Genève, Genève, Suisse) ; **Catherine Jaeger & Laura Moutard** (Inserm U1239, Rouen, France) ; **Marc Feuilleux** (UR CBSA, Evreux, France), **Delphine Duteil** (IGBMC, Illkirch, France), **Rachel Marion-Letellier** (Inserm U1073, Rouen, France) ; **Adeline Clergé** (Plateforme PRISMM, Caen, France) ; **Manon Monmirel & Antoine Ouvrard-Pascaud** (Inserm U1096, Rouen, France).

L'inscription est gratuite mais obligatoire (100 places) avant le 18 novembre 2022 sur <https://irib.univ-rouen.fr/?info=forms&id=19> où vous trouverez également le programme détaillé.

Une partie des recherches présentées a été soutenue par la Région Normandie et le Fonds européen de développement régional (RIN Recherche 2019 Tremplin STEROIDS).

Ce symposium a bénéficié du soutien de la Métropole Rouen Normandie, de l'IRIB, de l'UFR Santé et de l'UFR Sciences et Techniques.

Cet événement a été labellisé COP21 par la Métropole Rouen Normandie.

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE
EN NORMANDIE



Réunions scientifiques

■ Dans le cadre du 44^{ème} congrès de l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) qui s'est déroulé à Vienne (Autriche) du 3 au 6 septembre 2022, le Pr **Pierre Déchelotte** (Inserm UMR1073, Directeur **Moïse Coëffier**) a été invité à donner une conférence intitulée «Brain, reward and obesity».



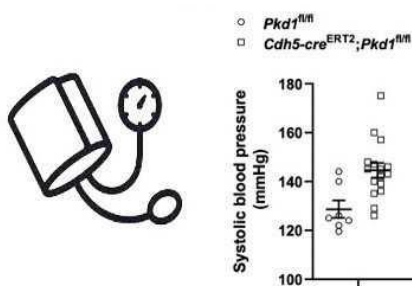
■ Dans le cadre du 6^{ème} Congrès de la European FASD Alliance qui s'est tenu à Arendal (Norvège), du 11 au 14 septembre 2022, le Dr **Bruno Gonzalez** (UMR Inserm 1245 CBG, Université de Rouen Normandie, Directeur **Gaël Nicolas**) a effectué une conférence intitulée «In utero alcohol exposure alters foetal brain angiogenesis and impairs the vessel-associated migration of cortical interneurons: a translational study».

■ Dans le cadre du 6^{ème} Congrès de la European FASD Alliance qui s'est tenu à Arendal (Norvège), du 11 au 14 septembre 2022, Madame **Anaïs Leroy**, (doctorante à l'UMR Inserm 1245 CBG, Université de Rouen Normandie, Directeur **Gaël Nicolas**) a effectué une conférence intitulée «Impairment of retinal angiogenesis in FASD: Involvement of the endothelial NMDA receptor».

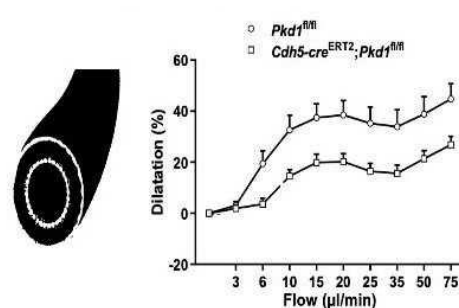


■ Hamzaoui M., Groussard D., Nezam D., Djerada Z., Lamy G., Tardif V., Dumesnil A., Renet S., Brunel V., Peters DJM., Chevalier L., Hanoy M., Mulder P., Richard V., Bellien J. and Guerrot D. *Endothelium-specific deficiency of polycystin-1 promotes hypertension and cardiovascular disorders*. Dans cet article publié dans *Hypertension* (PMID :36093769), les chercheurs de l'Unité Inserm 1096 (Directeur Pr **Jérémy Bellien**) et du service de Néphrologie du CHU de Rouen (Pr **Dominique Guerrot**) ont démontré un nouveau mécanisme de l'hypertension artérielle dans la Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKRAD). Chez les patients atteints de PKRAD, l'hypertension apparaît souvent à un âge jeune, bien avant l'insuffisance rénale. L'équipe rouennaise a identifié, à partir d'un modèle murin présentant une délétion inductible de *Pkd1* dans l'endothélium, que l'altération du complexe des polycystines vasculaires était, indépendamment de l'atteinte rénale de la maladie, suffisante pour induire une dysfonction endothéliale, une hypertension artérielle, une aggravation de l'hypertrophie ventriculaire gauche associée à l'insuffisance rénale chronique et une dysfonction de fistule artério-veineuse, qui représente l'abord vasculaire de choix pour réaliser une hémodialyse lorsque celle-ci devient nécessaire chez les patients (Figure). Ce travail important remet en cause le dogme classique selon lequel la maladie kystique rénale, *via* l'activation du système rénine angiotensine, était considérée comme la cause principale de l'hypertension dans la polykystose et suggère qu'une stratégie thérapeutique ciblant l'endothélium pourrait être particulièrement intéressante dans cette pathologie.

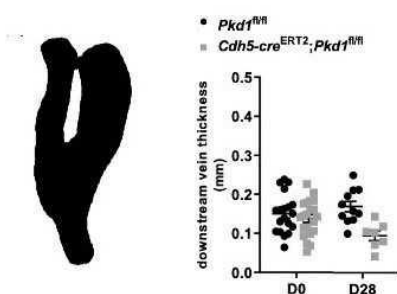
LA DELETION DE *Pkd1* ENDOTHELIALE INDUIT UNE HYPERTENSION ARTERIELLE



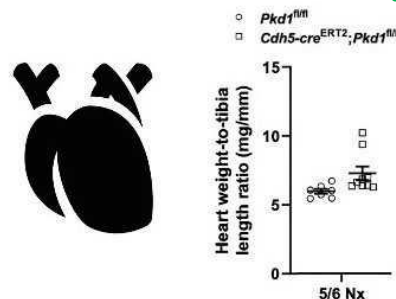
LA DELETION DE *Pkd1* ENDOTHELIALE ALTERE LA FONCTION ENDOTHELIALE



LA DELETION DE *Pkd1* ENDOTHELIALE IMPACTE LE DEVELOPPEMENT DE FISTULE ARTERIO-VEINEUSE



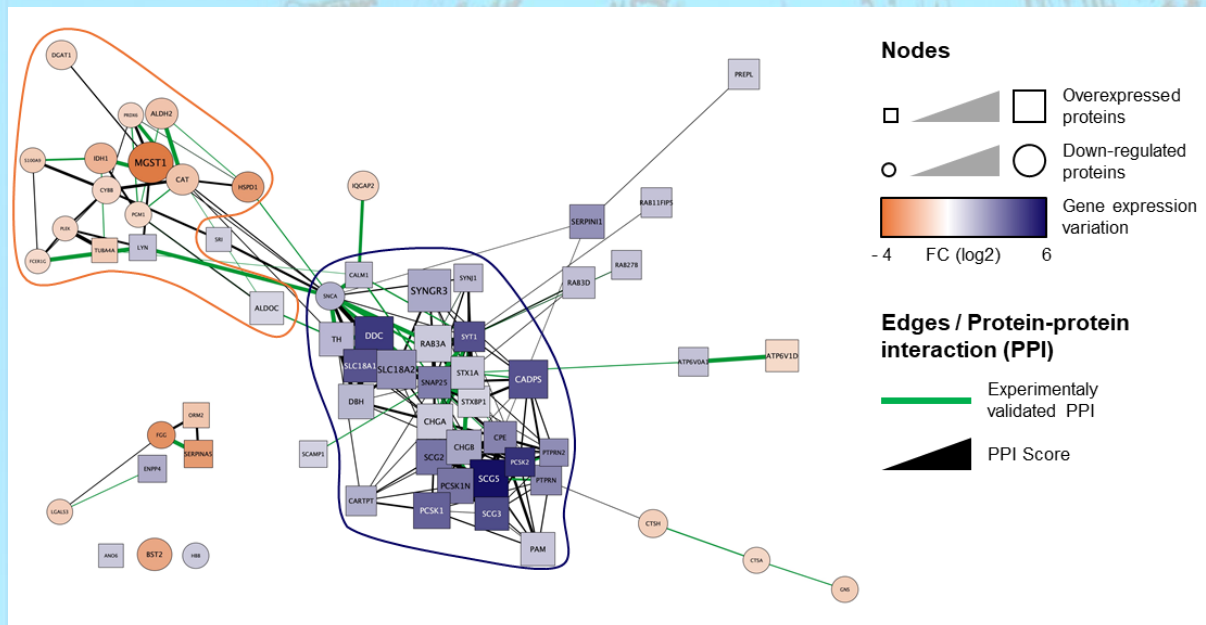
LA DELETION DE *Pkd1* ENDOTHELIALE AGGRAVE LE PHENOTYPE CV ASSOCIE A LA MALADIE RENALE CHRONIQUE



Résumé des principaux effets cardiovasculaires de la délétion endothéliale en polycystine-1

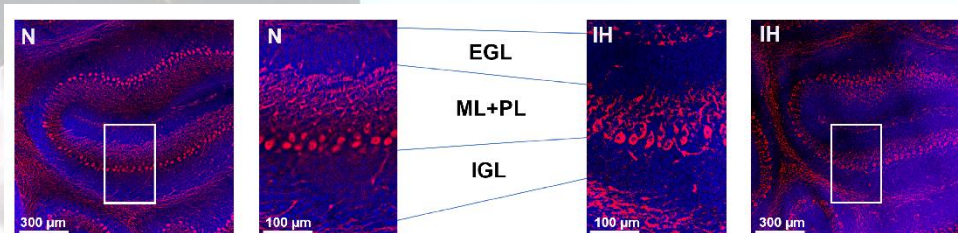
■ Houy S., Streit L., Drissa D., Rame M., Decraene C., Moog S., Brunaud L., Lanoix J., Chelbi R., Bihain F., Lacomme S., Lomazzi S., Campoli P., Vix M., Mutter D., Paramithiotis E., Dubessy C., Vitale N., Ory S. Gasman S. *Dysfunction of calcium-regulated exocytosis at a single-cell level causes catecholamine hypersecretion in patients with pheochromocytoma*. Cet article publié dans *Cancer Letters* (2022 ; PMID: 35680072 ; doi: 10.1016/j.canlet.2022.215765) par l'équipe de l'INCI (Dr **Stéphane Gasman**, CNRS, Université de Strasbourg), en collaboration avec des chercheurs de l'équipe Plasticité et Physiopathologie Neuroendocrine, laboratoire NorDiC-Inserm U1239 (Dr **Christophe Dubessy** ; Directeur Pr **Hervé Lefebvre**), montre pour la première fois au niveau de la cellule unique, que le dysfonctionnement de l'exocytose est associé à une hypersécrétion de catécholamines chez les patients porteurs d'un phéochromocytome (PCC). Le PCC est une tumeur neuroendocrine qui se développe à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale et qui est responsable d'un excès de sécrétion de catécholamines entraînant des symptômes cliniques graves tels que l'hypertension,

un risque élevé d'accident vasculaire cérébral et diverses complications cardiovasculaires. Les auteurs ont combiné la mesure de la sécrétion de catécholamines par ampérométrie à fibre de carbone sur des cellules tumorales humaines directement cultivées à partir de PCC fraîchement réséqués, avec l'analyse par spectrométrie de masse des protéines d'exocytose différemment exprimées entre la tumeur et le tissu non tumoral adjacent apparié, ainsi qu'avec une analyse transcriptomique. Les enregistrements ampérométriques ont révélé un nombre plus élevé d'événements d'exocytose par cellule associé à des paramètres cinétiques plus rapides. De plus, ces données sont associées à une surexpression des gènes et des protéines impliqués dans l'exocytose (Figure). Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le dysfonctionnement de l'exocytose au niveau de la cellule unique est une cause de l'hypersécrétion de catécholamines associée à la tumeur.



Analyse du réseau d'interactions entre les protéines d'exocytose modulées dans le PCC au niveau transcriptomique et protéique. Les carrés bleus et les cercles rouges représentent les candidats pour lesquels à la fois la protéine et l'ARNm sont surexprimés ou sous-régulés, respectivement. Les 2 clusters identifiés sont entourés en bleu ($p > 10^{-9}$) et en rouge ($p = 3,01 \times 10^{-6}$). La variation observée au niveau des protéines et des ARNm va dans la même direction pour 58 protéines sur 64 (91%).

■ **Leroux S., Rodriguez-Duboc A., Arabo A., Basille-Dugay M., Vaudry D. and Burel D.** *Intermittent hypoxia in a mouse model of apnea of prematurity leads to a retardation of cerebellar development and long-term functional deficits.* Dans cet article publié dans *Cell&Bioscience* (PMID: 36068642, 2022), les chercheurs de l'Unité Inserm 1245 (Directeur **Gaël Nicolas**), en collaboration avec l'Unité Inserm 1239 (Directeur **Hervé Lefèbvre**) et le service de ressources biologiques de l'UFR des Sciences et Techniques de l'Université de Rouen (Responsable **Arnaud Arabo**), montrent que, dans un modèle murin d'apnée du prématuré, l'hypoxie périnatale induit un stress oxydatif significatif associé à un retard de développement du cervelet. Malgré la mise en place de plusieurs mécanismes de compensation, certaines altérations telles qu'une arborisation dendritique plus dense des cellules de Purkinje, une sur-innervation des afférences corticales et une hypomyélinisation des axones persistent à l'âge adulte. Elles s'accompagnent des déficits affectant la coordination motrice, l'apprentissage et/ou l'orientation spatiale. Ces résultats suggèrent que l'apnée du prématuré peut entraîner des modifications structurales et fonctionnelles du cervelet, qui, à l'instar d'autres structures cérébrales comme le cortex ou le striatum, pourrait ainsi participer aux troubles neuro-développementaux observés chez les nourrissons nés avant terme.



Modification de la structure du cervelet chez la souris âgée de 12 jours post-nataux dans un modèle d'apnée du nourrisson (IH)

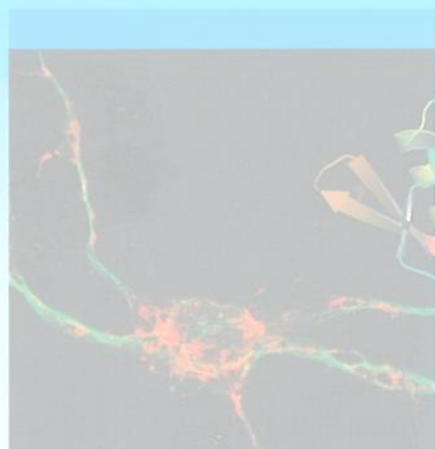
■ Monsieur **Houssein Chhour** (Inserm U1239, Directeur Pr **Hervé Lefebvre**) soutiendra le 10 novembre 2022 une thèse de Sciences intitulée « *Analysis by DNA barcoding of the heterogeneous response to anticancer drugs by different subpopulations of lung cancer cells* » (directeur de thèse **Luca Grumolato**). **Houssein Chhour** a réalisé sa thèse grâce à un financement du Liban et de la FRM.

■ Monsieur **Emmanuel Laillet de Montullé** (Inserm U1245, Directeur Dr **Gaël Nicolas**) soutiendra le 28 novembre 2022 une thèse de Sciences intitulée « *Chimioattraction de cellules de gliome dans une matrice in situ : piège tumoral et refunctionalisation cérébrale* » (directeur de thèse **Hélène Castel**). **Emmanuel Laillet de Montullé** a réalisé sa thèse grâce à un financement de la Ligue contre le Cancer Normandie et la Région Normandie.

■ Monsieur **Cédric Jehan** (Inserm U1239, Directeur Pr **Hervé Lefebvre**) soutiendra le 17 novembre 2022 une thèse de Sciences intitulée « *Rôle de la SELENOT dans la régulation de l'homéostasie du réticulum endoplasmique dans les neurones à POMC* » (directeur de thèse **Isabelle Lihmann**). **Cédric Jehan** a réalisé sa thèse grâce à un financement de la région Normandie et de la ComUE.

■ Monsieur **David Godefroy**, Ingénieur d'études à l'Université de Rouen Normandie (Inserm U1239, Directeur Pr **Hervé Lefebvre**) soutiendra le 25 novembre 2022 une thèse de Sciences intitulée « *Caractérisation des neurones exprimant la tyrosine hydroxylase chez la souris sauvage et invalidée pour la SELENOT : imagerie tridimensionnelle et analyse comportementale* » (directeur de thèse **Youssef Anouar**).

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE EN NORMANDIE



Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

