

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



Décembre 2014

N° 18

Distinction

■ La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) a remis le 24 novembre 2014 le prestigieux Prix Jean-Paul Binet sur les pathologies cardiovasculaires à **Vincent Richard**, Directeur de l'Inserm U1096 à l'occasion d'une soirée organisée au Collège de France en présence de Madame la Ministre **Najat Vallaud-Belkacem**. Cette distinction de haut niveau vient ainsi récompenser la carrière et les contributions de **Vincent Richard** à la cardioprotection pharmacologique de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la démonstration des rôles opposés de l'endothéline et du monoxyde d'azote sur l'endothélium et la mise en évidence de nouvelles pistes thérapeutiques ciblant ces voies. Ces dernières intéressent non seulement l'insuffisance cardiaque, mais potentiellement le diabète, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. Le Comité Directeur est heureux de féliciter chaleureusement **Vincent Richard** pour ces contributions scientifiques et de le remercier pour son engagement dans notre Institut.



Contrats

■ La Fondation pour la Recherche Médicale a décidé d'attribuer une subvention de recherche à l'Inserm U982 sur le thème « *Etude du rôle du neuropeptide orexigène, 26RFa, dans la régulation de la glycémie au cours de l'obésité associée au diabète de type 2* » pour le financement d'un Master 2 recherche en médecine. Le travail sera réalisé sous la direction du Dr **Nicolas Chartrel** (montant accordé 31 200 euros).



■ Le Dr **Lenaïg Abily-Donval** a obtenu le financement d'un protocole clinique HEMO-PREMA, dans le cadre de l'appel d'offres « *Jeune Chercheur* » du CHU de Rouen (31 k€). L'objectif est d'identifier un marqueur prédictif de l'hémorragie cérébrale dans le sang de cordon du prématurissime (né avant 30 semaines de gestation) afin d'envisager une prise en charge spécifique. Les enfants seront suivis par échographie transfontanellaire et classés en 2 groupes selon qu'ils auront subi ou non une hémorragie cérébrale. Le complexe formé de l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) et de son inhibiteur PAI-1, le PAI-1 libre, la stromélysine et le PDGF-C, tous facteurs de risque hémorragique seront mesurés dans le plasma obtenu à partir de prélèvements de sang de cordon. Le polymorphisme des gènes de PAI-1, et d'eNOS sera étudié sur les culots cellulaires. Ce projet développé sous la responsabilité scientifique du Dr **Philippe Leroux** (ERI 28 NeoVasc, Directeur **Bruno Gonzalez**) implique les Services de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation (Pr **Stéphane Marret**) et de Biochimie (Pr **Soumeya Bekri**). Il fait suite au protocole clinique FIBRINAT (Sentilhes et al. J Pediatr 2011;158:377-382).

Réunions scientifiques

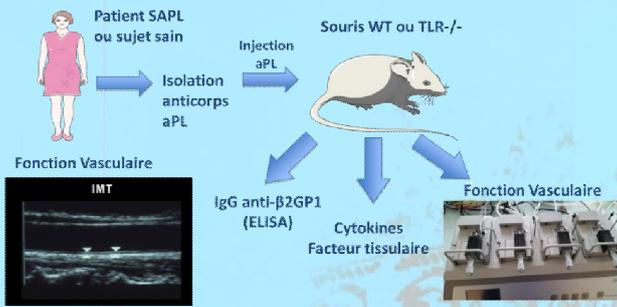


■ Dans le cadre du 31^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie qui s'est tenu à Lyon du 5 au 8 novembre 2014, Monsieur **Hadrien-Gaël Boyer** (Inserm U982) a été invité à présenter une communication orale intitulée « *Dérégulations de la production d'aldostérone et de l'homéostasie hydrominérale dans un modèle murin déficient en mastocyte* » pour laquelle il a obtenu le prix de la meilleure communication orale.

■ Lors du congrès « *Insights into neural stimulation and brain inflammation in stroke – from recovery mechanisms to targeted therapy* » qui s'est tenu à Manchester, Royaume-Uni, du 12 au 14 novembre 2014, le Dr **Olivier Wurtz** (Inserm U982) a présenté une conférence intitulée « *PACAP neuropeptide and brain stroke: Immunomodulation, keypoint of improved functional recovery* ».

MANCHESTER
1824

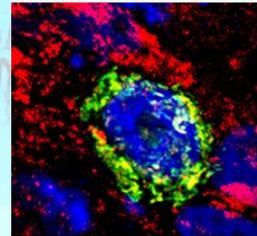
The University of Manchester



■ **Benhamou Y., Bellien J., Armengol G., Brakenhielm E., Adriouch S., Iacob M., Remy-Jouet I., Le Cam-Duchez V., Monteil C., Renet S., Jouen F., Drouot L., Menard J.F., Borg J.Y., Thuillez C., Boyer O., Levesque H., Richard V. and Joannidès R.** *Role of Toll-like Receptors 2 and 4 in Mediating Endothelial Dysfunction and Arterial Remodeling in Primary Arterial Antiphospholipid Syndrome.* Dans cet article publié dans *Arthritis Rheumatology* (66:3210-3220, 2014), les chercheurs et cliniciens de l'Unité Inserm 1096 (Directeur **V. Richard**), associés au Service d'Immunologie et à l'Unité Inserm 905 (Directeur **O. Boyer**), ont évalué, via une approche de recherche translationnelle, le rôle des récepteurs « toll-like » (TLR2 et TLR4) dans les altérations vasculaires observées chez des patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Le SAPL est une maladie auto-immune acquise pour laquelle il n'existe aucun traitement spécifique, qui est caractérisée par la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (aPL), un état pro-thrombotique, et un développement accéléré d'athérosclérose, ayant pour conséquence un risque cardiovasculaire élevé. Dans cette étude, des patients présentant un SAPL primaire suivis dans le service de Médecine Interne ont été caractérisés au plan vasculaire dans le service de Pharmacologie, et cette analyse a révélé l'existence d'une altération de la fonction endothéliale, associée à une augmentation de rigidité artérielle et à des signes précoces d'athérosclérose. En parallèle, une étude réalisée dans les Unités Inserm 1096 et 905 (SC cytométrie en flux) sur des monocytes isolés chez ces patients a montré une augmentation dans ces cellules de l'expression et de la capacité de stimulation des TLR2 et TLR4, corrélée aux altérations vasculaires. Afin de prouver directement l'implication des TLR dans les altérations vasculaires, des aPL isolés à partir des patients ont été réinjectés à des souris, révélant une capacité de ces auto-anticorps à induire une dysfonction endothéliale chez des souris normales, alors qu'elle est absente chez des souris génétiquement déficientes en TLR2 ou TLR4. Ainsi, ces études translationnelles révèlent le rôle délétère des TLR dans les altérations vasculaires induites par le SAPL et suggè-

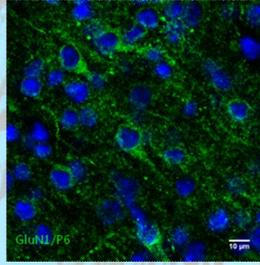
rent que le blocage des TLR pourrait constituer un traitement prometteur de cette maladie. Cette hypothèse sera examinée dans des études cliniques en cours de mise en place. Ce travail a fait l'objet de la thèse d'**Ygal Benhamou** et se poursuit grâce à l'obtention d'un poste d'assistant spécialisé de recherche régionale (ASRR) attribué à **Sébastien Miranda**.

■ **Courel M., El Yamani F.Z., Alexandre D., El Fatemi H., Delestre C., Montero-Hadjadje M., Tazi F., Amarti A., Magoul R., Chartrel N. and Anouar Y.** *Secretogranin II is overexpressed in advanced prostate cancer and promotes the neuroendocrine differentiation of prostate cancer cells.* Dans cet article paru dans *European Journal of Cancer* (doi:10.1016/j.ejca.2014.09.009), les chercheurs de l'Unité Inserm 982 (Directeur **Y. Anouar**), en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Fès (Maroc), montrent que les taux d'une protéine sécrétée, la sécrétogranine II (SgII), sont plus élevés dans des cancers de la prostate en comparaison à des hyperplasies prostatiques bénignes. L'utilisation de cellules prostatiques tumorales humaines a permis de démontrer l'induction de la SgII suite à une déprivation androgénique, une stratégie thérapeutique employée pour le traitement du cancer de la prostate. L'efficacité de cette hormonothérapie anti-androgénique est souvent transitoire principalement en raison d'une transformation neuroendocrine des cellules tumorales qui produiront des peptides stimulant la croissance tumorale. Les travaux décrits dans cet article démontrent le rôle clé de la SgII dans cette transformation neuroendocrine, en permettant la formation de vésicules de sécrétion pouvant faciliter la production de peptides à activité pro-tumorale. Les résultats de cette étude pourraient trouver des applications dans le dépistage et le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant. Ces travaux amorcés par une allocation post-doctorale d'aide au retour de la Région Haute-Normandie ont été ensuite soutenus par une allocation post-doctorale de l'Association de la Recherche contre le Cancer en faveur du Dr **Maïté Courel** qui a été ensuite recrutée sur un poste de Maître de Conférences à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.



■ **Lecointre M., Vézier C., Bénard M., Ramdani Y., Dupré N., Brasse-Lagnel C., Henry V.J., Roy V., Marret S., Gonzalez B.J., Jégou S. and Leroux-Nicollet I.** *Age-Dependent Alterations of the NMDA Receptor Developmental Profile and Adult Behavior in Postnatally Ketamine-Treated Mice.* Dans cet article paru dans *Developmental Neurobiology*

(DOI 10.1002/dneu.22232), les chercheurs du laboratoire NeoVasc - ERI28 (Directeur **B. Gonzalez**), en collaboration avec le service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation du CHU de Rouen et le laboratoire PSY-NCA (EA 4700), ont évalué l'impact d'un anesthésique utilisé en pédiatrie néonatale, la kétamine, sur le profil d'expression des récepteurs NMDA du glutamate et sur le comportement moteur chez la Souris. Une seule anesthésie pratiquée par injection de kétamine dans la semaine suivant la naissance a conduit à des modifications qualitatives du récepteur NMDA dans le cortex en développement, suggérant un retard dans la maturation des synapses glutamatergiques. Cette altération a été observée quel que soit l'âge de traitement (2, 5 ou 10 jours après la naissance). L'hétérogénéité du degré de maturation des couches du cortex a été prise en compte grâce à la microdissection laser (Plate-forme PRIMACEN, IRIB). Ainsi, une seule exposition périnatale à la kétamine a induit des altérations des récepteurs NMDA du glutamate, neurotransmetteur fortement impliqué dans le développement cérébral. A long terme, les souris adultes ont présenté des perturbations de l'activité motrice (Service Commun d'Analyse Comportementale, IRIB). Ces perturbations motrices variaient selon l'âge auquel la kétamine était administrée, et selon le sexe. Ces travaux plaident en faveur d'une prise en compte particulière des molécules interagissant avec les transmissions glutamatergiques, telles que la kétamine, dans la période périnatale, même lors d'expositions de courte durée.



■ **Tennoune N., Chan P., Breton J., Legrand R., Chabane Y.N., Akkermann K., Järv A., Ouelaa W., Takagi K., Ghouzali I., Francois M., Lucas N., Bole-Feysot C., Pestel-Caron M., do Rego J.C., Vaudry D., Harro J., Dé E., Déchelotte P. and Fetissov S.O.** *Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders.* Dans cet article paru dans *Translational Psychiatry* (doi:10.1038/tp.2014.98), les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau » (Directeur **P. Déchelotte**), en collaboration avec d'autres équipes et plateformes de l'Institut de Recherche et d'Innovation

Biomédicale de Haute-Normandie et avec l'Université de Tartu (Estonie), identifient une protéine bactérienne à l'origine des autoanticorps réagissant avec la mélanotropine et valident son implication dans la régulation de l'appétit, de l'émotion et dans les troubles du comportement alimentaire. Les chercheurs ont développé une approche protéomique qui a permis d'identifier la protéine *heat-shock* ClpB de la bactérie *Escherichia coli*, comme une molécule mimétique de la mélanotropine. En effet, cette protéine bactérienne contient un épitope ayant une homologie conformationnelle avec la mélanotropine et, en étant immunogène, stimule la production d'anticorps dirigés contre la ClpB qui vont également se lier avec la mélanotropine et changer son effet satiétogène. Ce mécanisme a été validé par une immunisation avec la protéine ClpB chez la souris et aussi par le gavage des souris avec des bactéries *E. coli* normales ou mutantes pour le gène de ClpB. Finalement, une confirmation de l'implication de cette protéine bactérienne dans les troubles du comportement alimentaire a été apportée par des corrélations significatives entre des taux plasmatiques d'anticorps dirigés contre la ClpB et des traits psychopathologiques mesurés par une échelle « *Eating disorders inventory-2* » chez les patients. Les résultats de cet article ont été largement médiatisés via InsermPress en France et dans le monde. Ce travail fournit une nouvelle vision de l'origine des troubles du comportement alimentaire qui devrait conduire au développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques de ces maladies.

Thèse

■ Mademoiselle **Laure Gibert** (GRAM EA2656) a soutenu le 5 novembre 2014 une thèse de Sciences Biologiques intitulée « *Caractérisation de l'autolysine bifonctionnelle AtlL de Staphylococcus lugdunensis* » (Directeurs de thèse : Prs **Martine Pestel-Caron** et **Jean-Louis Pons**).



Réunion IRIB

■ La prochaine réunion scientifique de l'IRIB aura lieu le jeudi 11 décembre 2014, à 17 h, dans l'Amphithéâtre Gaudray (Mont-Saint-Aignan). Le Dr **Muriel Bardor** (Glycomev) présentera une conférence sur le thème « *Production de biomédicaments par transgénèse dans des microalgues* ».

Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Pr Olivier Boyer (olivier.boyer@chu-rouen.fr)
Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)