

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



Octobre 2015

N° 28

Inauguration du CURIB



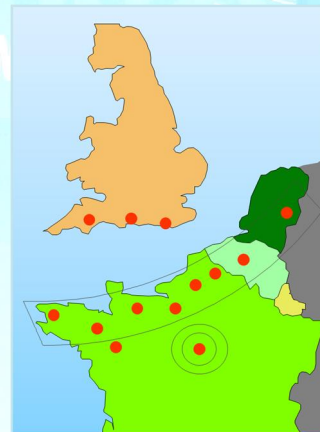
■ Le Président de l'Université de Rouen, Mr **Cafer Ozkul**, le Président du Conseil Régional de Haute-Normandie, Mr **Nicolas Mayer-Rossignol**, le Préfet de la Région Haute-Normandie, Mr **Pierre-Henry Maccioni**, représenté par Mr **Jean-Charles Quirion**, Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie en Haute-Normandie, la Rectrice de l'Académie de Rouen, Mme **Nicole Ménager**, ont organisé et participé le 24 septembre 2015 à l'inauguration du Centre Universitaire de Recherche et d'Innovation en Biologie (CURIB - Marianne Grunberg-Manago), en présence de Mme **Valérie Fournayron**, Députée de la Seine-Maritime. Les responsables des laboratoires et plateformes du CURIB étaient représentés par **Patrice Lerouge** et **Ludovic Galas**. Le bâtiment, d'une superficie de 12 000 m², abritera sur le site de Mont-Saint-Aignan, au sein de l'Université de Rouen, les laboratoires et infrastructures de l'IRIB suivants : Inserm U982 (DC2N), EA 4358 (Glyco-MEV), EA 4108 LITIS (équipe TIBS), UMR CNRS 6270 PBS (équipe BRICS), la Plate-Forme IBiSA en Imagerie Cellulaire (PRIMACEN) et la Plate-Forme IBiSA de Protéomique (PISSARO), ainsi que l'animalerie centrale de l'UFR des Sciences et Techniques. Les travaux de construction et d'équipement s'élèvent à environ 42,8 millions d'euros financés par la Région Haute-Normandie à hauteur de près de 29,7 millions d'euros, et par le FEDER à hauteur de 13,11 millions d'euros. Le CURIB comprend des espaces de travail pour les laboratoires, des plates-formes de recherche et un

pôle de conférences et de réunions pouvant accueillir 200 personnes. De l'ordre de 80 chercheurs ou enseignants-chercheurs, 50 personnels technique ou administratif et une centaine d'étudiants stagiaires, de doctorants et de post-doctorants rejoindront le CURIB, soit un total d'environ 250 personnes.



19^{ème} Journée du réseau LARC-Neurosciences

■ La 19^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences du Nord-Ouest (réseau LARC-Neurosciences) sera



organisée le vendredi 13 novembre 2015 à Amiens par les Prs **Mickaël Naassila** et **Olivier Pierrefiche** (Inserm ERI24) et leurs collègues. Ce colloque se déroulera à la Maison de la Culture. La réunion comportera 2 conférences plénières présentées par le Dr **Florence Noble** (Uni-

versité Paris Descartes) sur le thème «*The pharmacological link between two neuropeptides, cholecystokinin and enkephalins. Evidences in models of pain and pharmacodependence in rodents*» et le Dr **Yehezkel Ben-Ari** (INMED, Marseille) sur le thème «*Is child delivery a critical period for autism pathology?*». La journée comprendra aussi 12 communications orales, présentées par de jeunes chercheurs travaillant dans les différents laboratoires du réseau. Des communications affichées seront également présentées et suffisamment de temps

sera aménagé pour favoriser les contacts entre chercheurs du réseau. Des prix seront décernés aux meilleures communications orales et affichées. Pour plus d'informations, consulter : <http://larc-neurosciences.org>.

Plateforme Cancer et Cognition



Plateforme
Cancer et Cognition
Cancéropôle Nord Ouest

■ A l'occasion de l'inauguration de la plateforme française « *Cancer et Cognition* », une réunion de présentation a été organisée par le Cancéropôle Nord-Ouest à Paris le 23 septembre 2015. Cette plateforme regroupe les laboratoires Inserm U1086 « *Cancer et population* » et U1077 « *Neuropsychologie et Neuroanatomie Fonctionnelle de la Mémoire Humaine* » et le Centre F. Baclesse de Caen ainsi que l'Unité Inserm U982 et le Centre H. Becquerel de Rouen. L'objectif de cette plateforme est de mettre à la disposition de la communauté scientifique et médicale et des industries pharmaceutiques, une expertise pluridisciplinaire, clinique, neuropsychologique, préclinique et biomarqueurs, et biostatistique autour de la problématique de l'évaluation des troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements.

Nouveau contrat

Projet
soutenu par

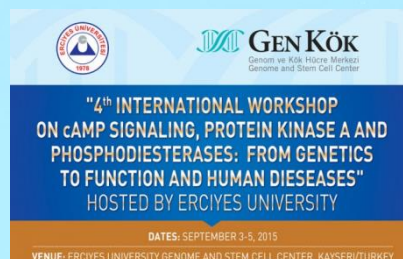
Fondation
de
France

■ Un contrat de recherche sur le thème « *Evaluation directe du rôle aggravant de la dysfonction endothéliale sur l'impact cardiovasculaire de l'insulino-résistance : Rôle de la Protéine Tyrosine Phosphatase 1B* » a été attribué par la Fondation de France,

dans le cadre de son appel d'offres maladies cardiovasculaires, à l'UMR Inserm U1096. Le travail sera réalisé sous la direction du Pr **Vincent Richard** (montant 62 000 euros).

Conférences

■ Dans le cadre du 4th International Workshop on cAMP Signaling, Protein Kinase A and Phosphodiesterases: from Genetics to Function and Human Disease qui s'est déroulé à Kayseri, Turquie, du 3 au 5 septembre 2015, le Pr **Hervé Lefebvre** (Inserm U982) a été invité à présenter



une conférence intitulée « *Activation of the serotonergic signaling pathway by PKA in adrenocortical neoplasms: a pathological or physiological mechanism?* ».

■ A l'occasion du congrès « GPCRs: Beyond Structure Towards Therapy », organisé sous l'égide de la Biochemical Society, qui s'est tenu à Prato, Italie, du 16 au 18 septembre 2015, le Dr **Hélène Castel** (Inserm U982) a présenté une conférence intitulée « *Impact of a key ancestral deletion in chemokine and vasoactive peptide receptors on G protein couplings and chemotaxis* ».



■ Dans le cadre du 1st Congress of Joint European Neonatal Societies (jENS) qui s'est déroulé à Budapest, Hongrie, du 16 au 20 septembre 2015, le Dr **Bruno Gonzalez** (ERI28 NeoVasc) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Effects of anesthetics on the developing brain of neonates* ».



■ Dans le cadre du 12th International Symposium on VIP/PACAP and Related Peptides qui s'est déroulé à Cappadocia, Turquie, du 21 au 26 septembre 2015, le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U982) a été invité à présenter une conférence intitulée « *PACAP signaling for neuroprotection against oxidative stress* » et le Dr **David Vaudry** (Inserm U982) a été invité à présenter une conférence intitulée « *How to enhance PACAP efficiency for therapeutic applications?* ».



6^{ème} Congrès de la Société Française d'Angiogenèse

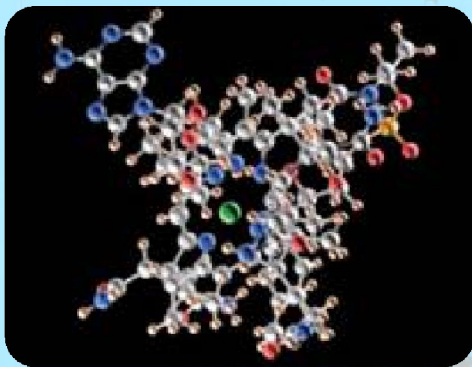


Paris - Collège de France - September 24-25, 2015

■ Dans le cadre du 6^{ème} Congrès de la Société Française d'Angiogenèse, qui s'est tenu à Paris du 24 au 26 septembre 2015, le Dr **Hélène Castel** (Inserm U982) a présenté une conférence intitulée « *The vasoactive peptide urotensin II: a new chemokine exhibiting migration/adhesion mesenchymal and angiogenic properties during glioma development* ».

Publications

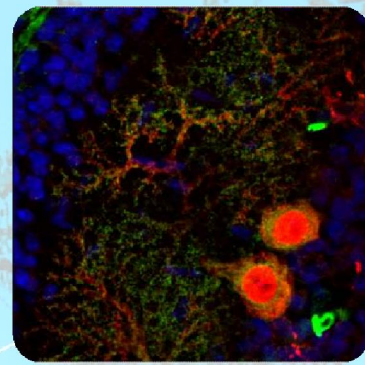
Cobalamine C



■ **Grangé S., Bekri S., Artaud-Macari E., Francois A., Girault C., Poitou A.L., Benhamou Y., Vianey-Saban C., Benoist J.F., Châtelet V., Tamion F. and Guerrot D.** *Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency.* Dans ce "case report" publié dans *The Lancet* (2015;386:1011-1012, PMID 26369474), les cliniciens de l'Unité Inserm U1096 (Directeur : Dr **Vincent Richard**) et des Services de Réanimation Médicale, Néphrologie et Médecine Interne, associés aux Services de Biochimie, de Pneumologie et d'Anatomie Pathologique du CHU de Rouen, rapportent, pour la première fois, le diagnostic d'un déficit en cobalamine C dans une famille présentant l'association d'une microangiopathie thrombotique rénale et d'une hypertension artérielle pulmonaire d'apparition tardive. Le déficit en cobalamine C est une maladie héréditaire récessive altérant le métabolisme de la vitamine B12. La présentation de cette pathologie est principalement pédiatrique. Chez l'adulte, il s'agit d'une maladie exceptionnelle, dont le tableau clinique est classiquement dominé par des manifestations neuropsychiatriques. Compte tenu de la simplicité de la stratégie diagnostique initiale (mesure de l'homocystéinémie) et de l'impact thérapeutique majeur qu'il implique, ces travaux suggèrent que le diagnostic de déficit en cobalamine C devrait être systématiquement évoqué en cas de microangiopathie thrombotique rénale et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire inexplicables chez l'enfant et l'adulte jeune.

■ **Hamza M.M., Rey S.A., Hilber P., Arabo A., Collin T., Vaudry D. and Burel D.** *Early Disruption of Extracellular Pleiotrophin Distribution Alters Cerebellar Neuronal Circuit Development and Function.* Dans cet article publié dans *Molecular Neurobiology* (PMID 26399645, 2015), les chercheurs de l'Unité Inserm 982 (Directeur Dr **Youssef Anouar**), en collaboration avec les cher-

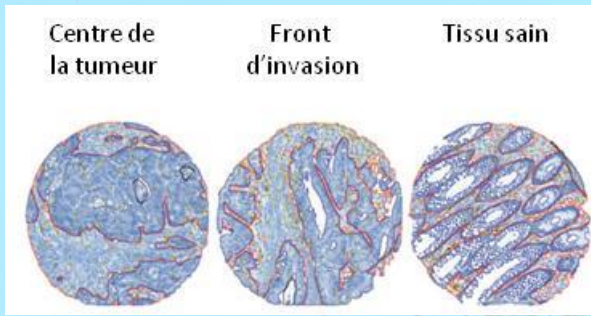
Distribution des synapses fonctionnelles (en vert) entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje (en rouge) dans le cervelet d'un souriceau de 12 jours.



cheurs du laboratoire PSY-NCA (EA4306, Directrice **Yolande Govindama**) et du laboratoire de Physiologie Cérébrale (UMR 8118, Directeur **Alain Marty**), ont démontré que la pléiotrophine, une cytokine de la matrice extracellulaire, participe à la mise en place des réseaux neuronaux au cours du développement du cervelet. Ainsi des souris traitées à la pléiotrophine présentent une altération des courants post-synaptiques excitateurs au niveau des cellules de Purkinje, associée à une diminution de l'innervation par les fibres grimpantes et à une délocalisation somatique des fibres parallèles. Ce déficit induit un retard dans la maturation du réflexe de flexion chez le souriceau ainsi qu'un défaut de coordination motrice chez l'adulte. Ce travail, alliant des résultats électrophysiologiques, histologiques et comportementaux, démontre que la perturbation précoce du système pléiotrophinergique entraîne des défauts à court et long terme dans la mise en place du réseau neuronal cérébelleux.

■ **Maby P., Tougeron D., Hamieh M., Mlecnik B., Kora H., Bindea G., Angell H.K., Fredriksen T., Elie N., Fauquembergue E., Drouet A., Leprince J., Bénichou J., Mauillon J., Le Pessot F., Sesboué R., Tuech J.J., Sabourin J.C., Michel P., Frébourg T., Galon J. and Latouche JB.** *Correlation between Density of CD8+ T-cell Infiltrate in Microsatellite Unstable Colorectal Cancers and Frameshift Mutations: A Rationale for Personalized Immunotherapy.* Dans cet article paru dans *Cancer Research* (PMID: 26060019, 2015), des chercheurs de l'Unité Inserm 1079 (Directeur : Pr **Thierry Frébourg**), en collaboration, au sein de l'IRIB, avec l'Unité Inserm multisite 657 (Directeur à Rouen : Pr **Jacques Bénichou**) et l'Unité Inserm 982 (Directeur : Dr **Youssef Anouar**), ont montré qu'il existait une corrélation entre la densité des lymphocytes T CD8+ intra-tumoraux et le nombre ainsi que le spectre des mutations de gènes com-

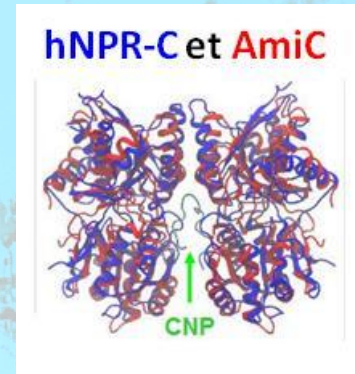
Marquage immunohistochimique des lymphocytes T CD8+ dans un cancer colorectal à instabilité microsatellitaire



portant des séquences répétées codantes dans les cancers colorectaux à instabilité micro-satellitaire, dus à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. Ces chercheurs ont également montré qu'il était possible, à partir du sang périphérique de patients atteints de ce type de cancer, d'activer *in vitro* des lymphocytes T CD8+ spécifiques de néo-antigènes dérivant de mutations présentes dans leur tumeur. Ces résultats soulignent l'intérêt de développer des stratégies d'immunothérapie cellulaire personnalisée basées sur le transfert de lymphocytes T spécifiques de néo-antigènes exprimés dans les cancers colorectaux à instabilité microsatellitaire, notamment chez les patients jeunes présentant un syndrome de Lynch, forme héréditaire de ces cancers.

■ Rosay T., Bazire A., Diaz S., Clamens T., Blier A-S., Mijouin L., Hoffmann B., Sergent J-A., Bouffartigues E., Boireau W., Vieillard J., Hulen C., Dufour A., Harmer N.J., Feuilloley M.G.J. and Lesouhaitier O. *Pseudomonas aeruginosa* expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. Dans cet article collaboratif publié dans *MBio* (6(4):e01033-15, PMID:26307165), les chercheurs du Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM, EA 4312) ont démontré, chez le pathogène opportuniste *P. aeruginosa*, la présence d'un récepteur fonctionnel pour l'hormone humaine C-type natriuretic peptide (CNP). Ce senseur bactérien pour le CNP, dénommé AmiC, présente

Superposition de la structure du récepteur humain de type C pour les peptides natriurétiques (hNPR-C) (en bleu) et celle de la protéine bactérienne AmiC (en rouge) montrant la similitude du site de liaison pour le CNP (en vert)



une similitude de structure avec les récepteurs humains aux peptides natriurétiques et un profil pharmacologique identique aux récepteurs de type C humain (hNPR-C). De plus, les résultats publiés dans cet article montrent que le CNP, après liaison à la protéine AmiC, inhibe très fortement (-82 %) la capacité de *P. aeruginosa* à former un biofilm. Plus globalement, ce travail renforce l'hypothèse selon laquelle les molécules signales eucaryotes (hormones ou neurotransmetteurs), libérées chez l'hôte infecté, peuvent être à l'origine de modifications de la physiologie bactérienne, qui peuvent être soit délétères soit favorables à l'installation chronique d'une infection bactérienne.

Réunion IRIB



■ La réunion scientifique de l'IRIB a eu lieu le jeudi 1^{er} octobre 2015, à 17 h, dans la Salle Club Recherche (Faculté de Médecine-Pharmacie, Rouen). Le Dr **Philippe Ruminy** (Inserm U918) a présenté une conférence sur le thème « Développement de nouvelles techniques de génétique moléculaire en hématologie ».

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)