



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

Juin 2014

N° 14

3^{ème} Journée IRIB



■ La 3^{ème} Journée annuelle de l'IRIB se tiendra le vendredi 20 juin 2014 au Manoir Henri IV de Caugé (Agglomération d'Evreux). Cette Journée Scientifique est organisée par le Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM EA4312, Pr **Marc Feuilloley**). Un transport par bus de Rouen à Caugé a été demandé auprès du Conseil Général de l'Eure afin de favoriser une large participation. Cette journée sera l'occasion de présenter les avancées de l'ensemble des équipes et unités de recherche de l'IRIB sous forme de communications orales ou affichées. La date limite d'inscription à cette Journée est le 6 juin.



L'IRIB au cœur des projets Fédérateurs Hospitalo-Universitaires



■ Les 4 CHU de l'Inter-région Nord-Ouest (Haute et Basse Normandie, Picardie et Nord-Pas-de-Calais) sont engagés depuis 2001 dans une coopération interrégionale, le G4. En 2013, le G4 s'est engagé dans une démarche de création de Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU). L'objectif de ces FHU est d'organiser les recherches autour d'une question scientifique et médicale originale et innovante, répondant à un défi socié-

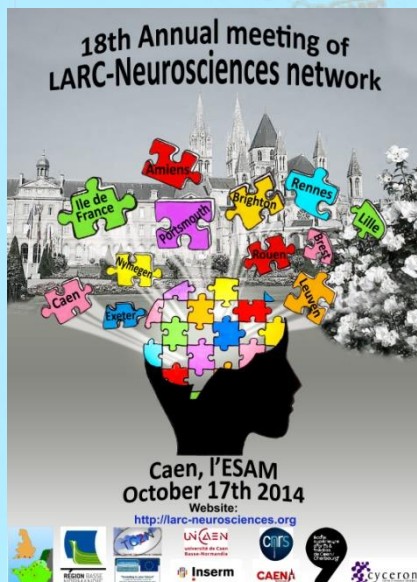
tal en cohérence avec les projets d'Etablissements et la politique des Universités. Pour ce faire, les projets de FHU doivent rassembler une ou plusieurs équipes de recherche labellisées des EPST et des Universités, et un ou plusieurs services ou unités fonctionnelles des CHU, organiser le rapprochement entre soins, formation, recherche et se donner pour objectif d'optimiser la prise en charge des patients. Deux Appels à Projets ont été lancés : l'un par le CHU de Lille, l'autre par les CHU d'Amiens, Caen et Rouen. Cependant, les équipes des 4 CHU peuvent émerger dans les projets soumis à l'un ou l'autre de ces appels.

Pour Amiens-Rouen-Caen, sept projets ont été validés par le comité de pilotage après examen d'une lettre d'intention (3 coordonnés par Rouen, 3 par Amiens et 1 par Caen). Les 3 projets interrégionaux déposés par Rouen s'appuient sur une base de recherche constituée par 3 UMR Inserm de l'IRIB : l'U905 (Maladies auto-immunes, porteur de projet **P. Joly**), l'U1079 (Génétique, porteur de projet **T. Frébourg**) et l'U1096 (Cardiologie, porteur de projet **H. Eltchaninoff**). En parallèle, les 4 autres projets déposés par Amiens et Caen impliquent plusieurs Unités Inserm ou équipes d'accueil de l'IRIB (U982, U1073, ERI28, EA2656, EA3830). La sélection, basée sur une évaluation par des experts internationaux et un jury national, sera connue fin septembre.

18^{ème} Journée du réseau LARC-Neurosciences

■ La 18^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences du Nord-Ouest (réseau LARC-Neurosciences) sera organisée le vendredi 17 octobre 2014 à Caen par le Pr **Carine Ali** (Inserm U909), le Pr **Omar Touzani** (CNRS UMR 6301) et leurs collègues. Ce colloque se déroulera à l'ESAM (Ecole Supérieure d'Arts & Medias). La réunion comportera deux conférences plénières présentées par le Dr **Laurent Groc** (Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Université Bordeaux 2, France) sur le thème « *NMDA receptor trafficking* » et le Pr **Lars Edvinsson** (Division of Experimental Vascular Research, Lund University, Sweden) sur le thème « *Neuropeptides and cerebral circulation* ». 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 ménagé 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>.



Intervention du Pr Thierry Frebourg sur la génomique médicale

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

■ Lors de la 6^{ème} Rencontre de Génomique Médicale, organisée à Washington en janvier dernier par le National Human Genome Research Institute, le Pr **Thierry Frebourg** (Directeur de l'Unité Inserm U1079) a été invité, en tant que Directeur-Adjoint de l'ITMO Génétique, Génomique et Bio-informatique, à représenter la France aux côtés du Pr **André Syrota**, Président d'Aviesan. Le Pr **Frebourg** a présenté les initiatives françaises dans ce domaine. Il est revenu sur cet événement dans les colonnes du Journal d'Actualités d'Aviesan du mois de mai 2014 ([http://editions.inserm.fr/actua%20n%C3%82%C2%B02%20\(mai%202014\)#p=3&z=1](http://editions.inserm.fr/actua%20n%C3%82%C2%B02%20(mai%202014)#p=3&z=1)).

Thèse

■ Monsieur **Laurent Drouot** (Inserm U905) soutiendra le 3 juin 2014 une Thèse de Sciences Biologiques intitulée « *Rôle des auto-anticorps et des molécules du CMH de classe I dans la physiopathologie des myopathies inflammatoires* ». (Directeur de thèse : Pr **Olivier Boyer**). PMID: 24797170; 24506571; 24484965; 23953224; 23850081; 21400483.



■ A l'occasion du congrès P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) qui s'est tenu à Poitiers du 22 au 24 avril 2014, Mademoiselle **Najah Harouki** a obtenu le prix de thèse de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, pour son travail intitulé « *Early and delayed IL-1 beta antibody gevokizumab treatments prevent cardiac remodeling and reverse coronary endothelial dysfunction following myocardial infarction injury in Goto Kakizaki rats* ». **Najah Harouki** réalise sa thèse au sein de l'Unité Inserm U1096 (Directeur de thèse : **Paul Mulder**).

■ Mademoiselle **Marion Denorme** a obtenu le prix du jury lors de la finale interrégionale normande du concours « *Ma thèse en 180 secondes* », organisée conjointement par Normandie Université et la Délégation Normandie du CNRS, qui a eu lieu le 22 mai 2014. **Marion Denorme** affrontera, lors de la finale nationale qui aura lieu le 10 juin 2014, à Lyon, les 14 autres candidats des régions de France précédemment sélectionnés lors des finales régionales. La finale sera retransmise en direct sur le site : <http://mt180.fr/>. **Marion Denorme** réalise sa thèse au sein de l'Unité Inserm U982 sur le thème « *Traitements anti-angiogéniques pour la prise en charge des phéochromocytomes* ».



Publications

■ **Besnier M., Galaup A., Nicol L., Henry J.P., Coquerel D., Gueret A., Mulder P., Brakenhielm E., Thuillez C., Germain S., Richard V. and Ouvrard-Pascaud A.** *Enhanced angiogenesis and increased cardiac perfusion after myocardial infarction*

in protein tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. Dans cet article publié dans *The FASEB Journal* (avril 2014), les chercheurs de l'Unité Inserm 1096, en collaboration avec l'Unité Inserm 1050 (Collège de France, Paris), démontrent les effets de la stimulation précoce de l'angiogenèse cardiaque associés au blocage de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B). Cet effet pro-angiogénique, démontré à la fois *in vitro* et *in vivo* après infarctus du myocarde, se traduit par une amélioration de la perfusion cardiaque post-infarctus (évalué par IRM). Cette stimulation de l'angiogenèse pourrait participer, en parallèle de la protection de la fonction endothéliale, à la réduction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque décrit précédemment par ce groupe. Ils renforcent également l'hypothèse que la PTP1B constitue une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Ce travail a fait l'objet de la thèse de **Marie Besnier**, titulaire d'une allocation doctorale de l'EdNBISE (Directeur de thèse **Vincent Richard**, co-encadrant **Antoine Ouvrard-Pascaud**).

■ **Jarry M., Lecointre C., Malleval C., Desrues L., Schouft M.T., LeJoncour V., Liger F., Lyvinec G., Joseph B., Loaëc N., Meijer L., Honnorat J., Gandolfo P.* and Castel* H. (co-last authors).** *Impact of meriolins, a new class of cyclin-dependent kinase inhibitors, on malignant glioma proliferation and neo-angiogenesis.* Dans cet article paru dans *Neuro-Oncology* (2014; sous presse), les chercheurs de l'Unité Inserm 982, en collaboration avec les chercheurs du Centre de Neurosciences de Lyon (Inserm U1028/CNRS-UMR 5292), de l'USR3151 CNRS de Roscoff et la Société ManRos Therapeutics, montrent qu'une série de composés hybrides nommés meriolines, synthétisés à partir de molécules naturelles marines, exercent une inhibition de l'activité de certaines kinases dépendantes des cyclines. Ces molécules exercent des activités anti-tumorale et anti-angiogénique *in vitro* sur des lignées de gliomes humains et de cellules endothéliales humaines, et *in vivo* sur deux modèles de glioblastome et d'oligodendrogliome xéno greffés chez les souris Nude. Les mécanismes moléculaires mis en jeu impliquent un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M ainsi que l'activation d'une voie apoptotique caspase 3-dépendante d'une part, et d'une voie oncose/nécrose d'autre part. L'une de ces molécules, la merioline 15, représente un com-

posé leader pour le développement de cette série à des fins thérapeutiques. Ce travail a été développé dans le cadre du projet GLIOMER INCA-PLbio.

■ **Leroux P., Omouendze P., Roy V., Dourmap N., Carmeliet P., Brasse-Lagnel C., Gonzalez B.J., Leroux-Nicollet I. and Marret S.** *Age-dependent neonatal intracerebral hemorrhage in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) knock-out mice.* Dans cet article paru dans *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* (73:387-402, 2014), les chercheurs de l'ERI 28 « NeoVasc », en collaboration avec le «Center for Transgene Technology», KU Leuven, Belgique, décrivent un modèle des hémorragies intra-parenchymateuses/intra-ventriculaires du grand prématuré (ICH/IVH) chez la souris. Sur la base de données montrant le potentiel pro-hémorragique de l'activateur du plasminogène d'origine tissulaire (t-PA), des souris KO sur le gène de son inhibiteur, le PAI-1, ont été utilisées, et ont montré certaines caractéristiques de l'ICH/IVH; une fenêtre temporelle de susceptibilité hémorragique, une ventriculomégalie, une hyperactivité rémanente et des déficits en neuro-médiateurs mono-aminergiques chez l'adulte dans plusieurs aires cérébrales distantes du site hémorragique. Une corrélation relie volume hémorragique et ventriculomégalie. Des souris double-KO t-PA et PAI-1 ne sont pas hémorragiques validant un mécanisme dépendant du t-PA. Plusieurs inhibiteurs de protéases montrent des effets protecteurs chez ces animaux, ouvrant la voie à d'éventuelles perspectives thérapeutiques novatrices.

■ **Maury J.J.P., Chan K.K.K., Bardor M. and Choo A.B.H.** *Excess of O-linked N-acetylglucosamine modifies human pluripotent stem cells differentiation.* *Stem Cell Research* (11:926-933, 2013). Dans le cadre de leur partenariat, les chercheurs de l'Institut BTI (Bioprocessing Technology Institut) de Singapour et du laboratoire Glyco-MEV se sont intéressés au rôle des protéines cytosoliques modifiées par des O-GlcNAc dans la différenciation des cellules souches humaines. Ces travaux ont nécessité le développement d'une méthodologie adaptée permettant non seulement la détection et la quantification de ces modifications post-traductionnelles mais également leur localisation précise sur la protéine d'intérêt. Dans cet objectif, une approche de spectrométrie de masse de type MRM (Multiple Reaction Monitoring) a été utilisée pour caractériser les si-

tes de O-GlcNAcylation de la kinase GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta). Cette méthode performante est décrite dans un article récemment publié sous la référence : **Maury J.J.P., Ng D., Bi X., Bardor M.* and Choo A.B.H.*** *Multiple reaction monitoring mass spectrometry for the discovery and quantification of O-GlcNAc modified proteins. Analytical Chemistry* (86:395-402, 2014). ***Equal contribution of the senior authors.**

■ **Tourrel F., Kwetieu de Lendeu P., Abily-Donval L., Chollat C., Marret S., Dufrasne F., Compagnon P., Ramdani Y., Dureuil B., Laudénbach V., Gonzalez B.J. and Jégou S.** *The antiapoptotic effect of remifentanyl on the immature mouse brain: an ex vivo study.* Dans cet article publié dans *Anesthesia & Analgesia* (118:1041-1051, 2014), les chercheurs du laboratoire « NeoVasc » (ERI 28), en collaboration avec les Services de Pédiatrie Néonatale et Réanimation, d'Anesthésie-Réanimation, de Pharmacologie Clinique du CHU de Rouen et le laboratoire de Chimie Pharmaceutique et Organique de l'Université Libre de Bruxelles ont évalué l'impact du rémifentanyl, un morphinique de plus en plus fréquemment utilisé en période périnatale lors des césariennes sous anesthésie générale, mais aussi chez le nouveau-né à visée sédatrice en réanimation, sur le cerveau murin en développement. Ils montrent que le rémifentanyl exerce *ex vivo* un effet anti-apoptotique sur le cortex immature, impliquant les récepteurs opioïdes et NMDA, sans majorer la mort cellulaire par nécrose en condition excitotoxique. Ces résultats rassurent quant à l'utilisation du rémifentanyl pendant la période néonatale. Un protocole clinique sur l'utilisation du rémifentanyl dans le cadre de césarienne sous anesthésie générale est actuellement en cours d'inclusion par le service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Rouen (étude REAGL, investigateur principal **F. Tourrel**.).

■ **Tournier I., Marlin M., Walton K., Charbonnier F., Coutant S., Théry J.-C., Charbonnier C., Spurrell C., Vezain M., Ippolito L., Bougeard G., Roman H., Tinat J., Sabourin J.-C., Stoppa-Lyonnet D., Caron O., Bressac de Paillerets B., Vaur D., King M.-C., Harrison C. and Frebourg T.** *Germline Mutations of Inhibins in Early-Onset Ovarian Epithelial Tumors. Human Mutation* (35:294-297 (2014)). Devant le taux élevé de mutations de novo par génération récemment décrit chez l'Homme, les chercheurs de l'Unité U1079 dirigée par le Pr **Thierry Frébourg** ont émis l'hypothèse que de telles mutations pourraient expliquer une fraction des cas précoces de cancer de présentation sporadique. Ils ont donc utilisé une approche de séquençage exomique à haut-débit de trio "enfant malade - parents sains", pour mettre en évidence les mutations *de novo* présentes chez une jeune femme ayant développé un adénocarcinome ovarien bilatéral à l'âge de 21 ans, d'emblée métastatique, en l'absence d'histoire familiale de cancer. Cette approche a permis de détecter chez cette patiente une seule mutation *de novo* impactant le gène *INHBA*, gène clé du développement ovarien. Les auteurs ont ensuite démontré : (i) l'impact fonctionnel de cette mutation sur la voie des inhibines/activines, (ii) l'existence d'autres mutations constitutionnelles de cette voie chez des patientes ayant développé des tumeurs ovariennes épithéliales avant l'âge de 40 ans, (iii) l'enrichissement en variants rares de cette voie chez une cohorte de patientes *versus* une population témoin. Ce travail démontre l'efficacité de la stratégie d'analyse exomique de trios pour mettre en évidence des mutations *de novo* à l'origine de phénotypes extrêmes et identifier de nouvelles bases moléculaires des formes précoces de cancer.

La présente Lettre de l'IRIB est la dernière avant les vacances estivales, ce qui explique sa longueur. Nous vous donnons rendez-vous à la rentrée et vous souhaitons de très bonnes vacances.

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)