

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



Novembre 2016 N° 36

L'IRIB à la Fête de la Science de Rouen

■ La Fête de la Science, qui s'est déroulée au sein de l'UFR des Sciences et Techniques, site du Madrillet, du 13 au 15 octobre 2016, a connu un grand succès avec de nombreux visiteurs. Au cours de cette manifestation, l'IRIB a été représenté par le laboratoire Inserm U905 et la plate-forme PRIMACEN. Un atelier animé par les doctorants et ingénieurs a suscité l'intérêt des enfants et des plus grands autour

du thème de l'immunité et des maladies auto-immunes. Un jeu autour d'une exposition d'images macroscopiques a mis en perspective une autre vision d'éléments du quotidien. Les métiers de la recherche biomédicale en Normandie à travers la présentation d'images et de posters ont permis d'expliquer concrètement la nature de certaines recherches effectuées au sein de l'IRIB.



De plus, une journée portes-ouvertes a eu lieu le jeudi 13 octobre dans le laboratoire Inserm U905. Une cinquantaine de lycéens ont pu visiter le laboratoire et découvrir la biologie cellulaire au travers de la cytométrie en flux et la biologie moléculaire pour la production de protéines recombinantes. Ces portes-ouvertes très interactives ont suscité un grand intérêt de la part des lycéens et de leurs enseignants.



Réunion scientifique

■ Dans le cadre du 41^e Colloque de la Société de Neuroendocrinologie – 5^e Colloque Franco-Québécois qui s'est tenu à Corte, Corse, du 4 au 8 octobre 2016, le Pr **Maité Montero-Hadjadje** (Inserm U982) a été invitée à présenter une conférence intitulée « *Les chromogranines régulent la sécrétion neuroendocrine via le contrôle de la formation des granules de sécrétion à cœur dense* ».



■ Dans le cadre des Programmes Européens Horizon 2020, l'appel d'offres ERA-CVD joint transnational call 2016 (JTC2016) for «Transnational Research Projects on Cardiovascular Diseases» vise à contribuer à mieux connaître et mieux traiter les maladies cardiovasculaires, via le développement ou le renforcement de projets collaboratifs transnationaux au sein des pays européens. Dans le cadre de cet appel d'offres, le projet porté par le Dr **Ebba Brakenhielm** (Inserm U1096) fait partie des 14 projets retenus au niveau européen.

Intitulé LYMIT-DIS («Targeted LYmphatic and Microvessel Treatments in metabolic-DISEase HFpEF»), ce projet regroupe autour du Dr **Ebba Brakenhielm** et de l'Unité Inserm rouennaise des partenaires de 4 autres pays européens : Pays-Bas (**Marc Van Bilsen**, Maastricht University Departments of Physiology & Cardiology, Cardiovascular Research Institute), Pologne (**Anna Ratajska**, Medical University of Warsaw Department of Pathological Anatomy), Belgique (**Elizabeth Jones**, KU Leuven

Center for Molecular and Vascular Biology) et Espagne (**Arantxa Gonzales Miqueo**, University of Navarra CIMA-Cardiovascular Diseases).

L'objectif de ce projet d'une durée de 3 ans est d'améliorer la compréhension de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée («Heart Failure with preserved Ejection Fraction», HFpEF) et en particulier sa composante principale, la dysfonction diastolique ventriculaire gauche, et d'utiliser ces connaissances pour proposer et évaluer de nouvelles voies thérapeutiques. Ce projet intégré, multidisciplinaire et translationnel visera précisément à évaluer l'impact cardiaque du syndrome métabolique à la fois dans des modèles expérimentaux et des cohortes de patients, en se concentrant essentiellement sur les rôles des dysfonctionnements lymphatiques et microvasculaires cardiaques.

Une partie de la recherche réalisée à Rouen sur ce projet fera l'objet du travail de thèse d'**Hélène Chiavelli**, Assistante Spécialiste Régionale de Recherche.

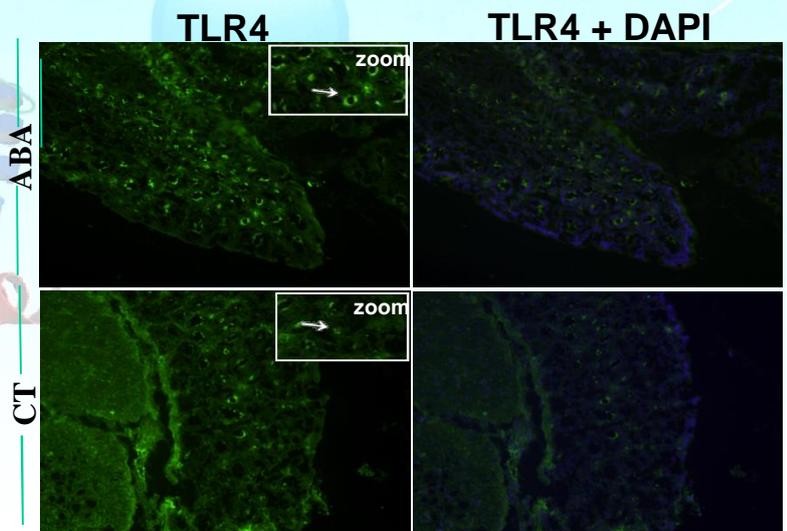


Publications

■ **Belmonte L., Achamrah N., Nobis S., Guérin C., Riou G., Bôle-Feysot C., Boyer O., Richard V., do Rego J-C., Déchelotte P., Goichon A. and Coëffier M.** *A role for intestinal TLR4-driven inflammatory response during activity-based anorexia.*

Dans cet article paru dans *Scientific Reports* (2016;6:35813 - DOI: 10.1038/srep35813), les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 (Directeur : Pr **Pierre Déchelotte**), en collaboration avec les chercheurs des Unités Inserm 905 (Directeur : Pr **Olivier Boyer**) et 1096 (Directeur : Pr **Vincent Richard**), la plateforme IBiSA SCAC (Dr **Jean-Claude do Rego**) et le service commun CyFlow (Pr **Olivier Boyer**), ont montré que TLR4, récepteur du système immunitaire inné, est activé au niveau colique dans un modèle d'anorexie chez la souris. Cette activation est associée à une réponse inflammatoire au niveau colique mais également au niveau hypothalamique. Paradoxalement, les souris déficientes en TLR4 présentaient une plus grande vulnérabilité au modèle d'anorexie avec un

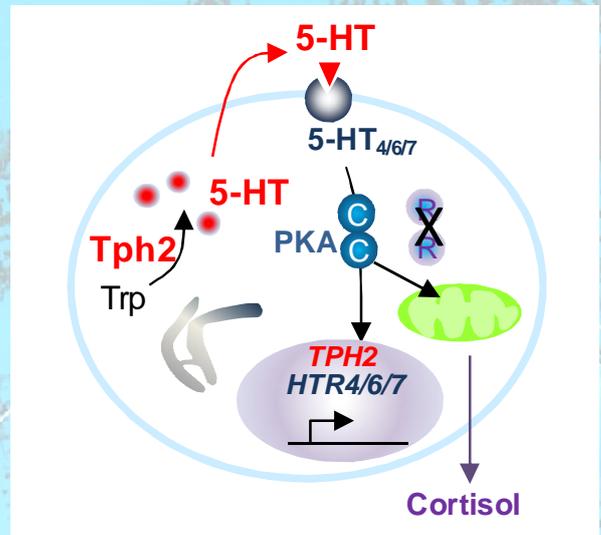
L'expression membranaire de TLR4 est augmentée au niveau des cellules épithéliales et des macrophages coliques chez les souris ABA « Activity-based Anorexia » par rapport aux souris contrôles (CT)



taux de mortalité fortement augmenté, suggérant également un rôle protecteur de TLR4. Ces travaux ont été réalisés en partie grâce au soutien de la société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN) et de la Région Normandie à l'Unité Inserm 1073 et grâce au soutien du CHU de Rouen au Dr **Liliana Belmonte**.

■ **Bram Z., Louiset E., Ragazzon B., Renouf S., Wils J., Duparc C., Boutelet I., Rizk-Rabin M., Libé R., Young J., Carson D., Vantuyghem M.C., Szarek E., Martinez A., Stratakis C.A., Bertherat J., and Lefebvre H.** *PKA regulatory subunit 1A inactivating mutation induces serotonin signaling in primary pigmented nodular adrenal disease.* Dans la glande surrénale normale, la sérotonine (5-HT) produite par les mastocytes sous-capsulaires, stimule la sécrétion d'aldostérone par l'intermédiaire du récepteur 5-HT₄. Dans cet article paru dans la revue *Journal of Clinical Investigation Insight* (2016, Sep 22;1(15): e87958), les chercheurs de l'équipe « Physiopathologie des tumeurs corticosurréaliennes et prostatiques » (responsable : Pr **Hervé Lefebvre**) de l'Unité Inserm U982 (directeur : Dr **Youssef Anouar**) ont étudié la voie de signalisation de la 5-HT dans les tissus surréaliens de patients affectés d'une cause rare de syndrome de Cushing, la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (DMPS) liée à une mutation de la sous-unité régulatrice 1A de la protéine kinase A (PRKAR1A). Ce travail a pu être mené grâce à une collaboration multicentrique nationale et internationale impliquant notamment l'équipe de génétique endocrinienne du Dr **Constantine Stratakis** au National Institute of Health de Bethesda (USA). Les résultats obtenus montrent que l'activation constitutionnelle de la PKA dans les tissus corticosurréaliens par la mutation causale de la maladie entraîne l'apparition d'une boucle sérotoninergique stimulatrice illicite dans les tissus, participant à la genèse de l'hypercortisolisme associé à la dysplasie surrénalienne. Ce mécanisme physiopathologique original révèle que les patients atteints de l'affection pourraient bénéficier de traitements utilisant des agents capables de bloquer la synthèse de 5-HT, tels que les inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase actuellement en cours de développement pour la prise en charge du syndrome carcinoïde.

L'augmentation de l'activité catalytique (C) de la protéine kinase A (PKA), résultant des mutations inactivatrices du gène *PRKAR1A* codant la sous-unité régulatrice (R), favorise à la fois l'expression de la tryptophane hydroxylase 2 (Tph2), enzyme limitante de synthèse de sérotonine (5-HT), et des récepteurs de la 5-HT de type 4, 6 et 7. Cette boucle 5-HT-ergique stimulatrice augmente la production de cortisol



Offre d'emploi

■ Dans le cadre de la subvention attribuée par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) pour l'étude intitulée « *A phosphatidic acid tool box to investigate its pleiotropic cellular function* », l'Unité Inserm 982 (Mont-Saint-Aignan) recrute un post-doctorant en Neuroendocrinologie.

Type de poste : CDD de 1 an - Date de prise de fonctions : Juin 2017

Diplôme requis : Doctorat en biochimie, biologie moléculaire ou biologie cellulaire

Candidatures à envoyer à Maïté Montero (maite.montero@univ-rouen.fr)

Résumé du projet : The project aims to elucidate the molecular mechanisms underlying the biogenesis of secretory granules and hormone secretion in neuroendocrine cells, and more specifically the role of the soluble glycoprotein chromogranin A (CgA). We are seeking a highly motivated postdoctoral fellow to study CgA/phosphatidic acid (PA) interaction at the membrane level in living neuroendocrine cells. To do this, fluorescent molecular tools are available and novel photoactivatable and biocompatible PA probes are currently synthesized. By combining cell biology, biochemistry and imaging methods in *in vitro* and *in vivo* models, the successful candidate will study CgA/PA interactions and the consecutive formation of microdomains at the endomembrane level. Experience with membrane dynamics, fluorescence microscopy on live cells and image analysis is required. The candidate will be working at Inserm 982, in collaboration with CNRS UPR 3212 (Strasbourg), CNRS UMR 6014 (Mont-Saint-Aignan) research units and the CIML platform (Marseille) to take benefit of an interdisciplinary environment and state-of-the-art facilities for cell imaging (confocal, TIRF, gated-STED, electron, light sheet microscopies), fluorescence correlation spectroscopy, flow cytometry, proteomics and animal use. Candidates should submit CV, short summary of the PhD thesis and the present research activity, and references of two academic referees.

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)

