

Recherche biomédicale en Normandie : nouvelle structuration et nouveaux appels d'offres

■ Les 12 derniers mois ont été l'occasion de changements en profondeur au niveau de l'organisation de la recherche en Normandie, sous l'effet combiné de la structuration du pilotage de la recherche par la Comue Normandie Université, et de la mise en place des nouveaux dispositifs d'aide par la région Normandie réunifiée.



Normandie Université



RÉGION
NORMANDIE

A ce titre, Normandie Université s'est organisée en cinq pôles stratégiques de recherche et de formation, dont le pôle CBSB (Chimie Biologie Santé Bien être), piloté à Rouen par **Xavier Pannecoucke**. Ce pôle CBSB s'est lui-même structuré en 4 axes, tous impliquant des équipes de l'IRiB : chimie, biomédical (responsable Rouennais **Vincent Richard**), Végétal (responsable Rouennais **Azeddine Driouich**), et Sécurité Sanitaire (responsable Rouennais **Nicole Orange**). En parallèle, la région Normandie a proposé dans le cadre de son schéma régional une structuration selon 5 Réseaux d'Intérêt Normand (RIN) dont les contours sont proches de ceux des pôles de la Comue, dont le RIN Normandie Biomédicale et Chimie. Elle a également confié à la Comue le rôle de pilotage de ses appels d'offre, en particulier les « RIN recherche » et les « RIN doctorants »

Le premier travail du pôle CBSB et de ses axes a donc été de conduire le recueil, l'évaluation et la remontée vers la Comue des projets de recherche et des demandes d'allocations doctorales financées à 100% ou co-financées à 50% par la Région.

A l'issue de ces procédures, les laboratoires de l'IRiB émargeant à l'axe biomédical vont bénéficier en 2017 de 6 allocations 100% auxquelles on doit rajouter 1 allocation dans l'axe végétal. Ce chiffre de 7

allocations est à rapprocher de la dernière dotation (2016) du réseau IRiB par la Haute Normandie, qui attribuait sur ce même périmètre 6 allocations dont 1 inter-réseaux. Ce résultat témoigne donc de la très bonne compétitivité des équipes de l'IRiB dans ce nouvel appel d'offres Normand. En complément, les équipes de l'axe biomédical vont également bénéficier de 3 allocations co-financées 50%.

En parallèle, l'appel d'offres RIN recherche lancé en février de cette année avait pour objectif de sélectionner des projets de recherche de grande ampleur (dépenses éligibles entre 300 000 et 750 000 €, durée de 24 mois maximum), portés à minima par 2 partenaires normands. Dans le contexte de cet appel d'offres très compétitif, 4 projets portés par des équipes biomédicales de l'IRiB et bénéficiant tous de collaborations avec des équipes Caennaises ont été retenus et seront proposés pour financement à la commission permanente de la Région. Ce sont les projets ENTRAC (porteur **Jérémy Bellien**, U1096 et CHU de Rouen), NORMATHER (porteur **Olivier Boyer**, CHU de Rouen et U1234, partenaire EA3830 GRHV), PHEDERCPG (porteur **Youssef Anouar**, U1239, partenaires U1073, U1245 équipe 4 et plateformes PRIMACEN, PISSARO et SCAC), et REC (porteur **Thierry Frébourg**, U1245 et CHU de Rouen). Les équipes de l'IRiB interviennent également comme porteurs ou partenaires des projets retenus dans les axes Sécurité Sanitaire (RNAMB, porteur **Marc Feuilleley**, LMSM EA 4312), végétal (EPURE, partenaires GLYCOMEVA EA4358 et LMSM EA 4312) et chimie (projets ChemImaging et GreenChem, partenaires COBRA UMR 6014 & PBS UMR 6270).

Un bilan du travail du pôle CBSB et des résultats des appels d'offres régionaux sera présenté et discuté à l'occasion d'une journée du pôle CBSB qui devrait être organisée avant la fin 2017.

Réunion scientifique

■ A l'occasion de l'*International Conference on Neurology and Brain Disorders (INBC 2017)* qui s'est tenu à Valence (Espagne) du 26 au 28 juin 2017, le Dr **Bruno Gonzalez** (Inserm U1245) a été invité à

présenter une conférence intitulée « *Blockade of NMDA receptors in the developing cortex and consequences on the autophagic death of migrating interneurons* ».

Journée normande de recherche biomédicale – JNRb 2017

■ La journée normande de recherche biomédicale, organisée par Normandie Université en partenariat avec le CHU de Caen, le CHU de Rouen, le Centre François Baclesse, le Centre Henri Becquerel, les fédérations IRIB et ICORE, aura lieu le mardi 14 novembre 2017 à 8h30 dans l'amphi Pierre Daure sur le campus 1 de l'Université de Caen Normandie. La JNRb 2017 sera l'occasion de partager les avancées scientifiques des équipes de l'IRIB, de l'ICORE, des CHU de Caen et de Rouen et des centres de lutte contre le cancer de Normandie depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique. L'ensemble des membres des



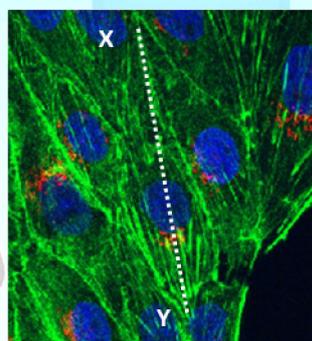
équipes, cliniciens, chercheurs, étudiants, doctorants et internes se réuniront lors de cette journée et sont conviés à s'inscrire et à soumettre un résumé avant le 1^{er} octobre 2017. Cette année, la cancérologie sera à l'honneur avec l'intervention de conférenciers internationaux. La journée sera rythmée par les exposés scientifiques des chercheurs normands juniors et seniors. Deux prix seront attribués aux meilleures communications orales ainsi que quatre prix aux communications affichées. L'accent sera mis sur les travaux des jeunes investigateurs en Chimie-Biologie et en Santé. Les inscriptions et soumissions se font uniquement en ligne à l'adresse: <http://www.normandie-univ.fr/journee-normande-de-recherche-biomedicale-jnr-b-2017-42305.kjsp>

équipes, cliniciens, chercheurs, étudiants, doctorants et internes se réuniront lors de cette journée et sont conviés à s'inscrire et à soumettre un résumé avant le 1^{er} octobre 2017. Cette année, la cancérologie sera à l'honneur avec l'intervention de conférenciers internationaux. La journée sera rythmée par les exposés scientifiques des chercheurs normands juniors et seniors. Deux prix seront attribués aux meilleures communications orales ainsi que quatre prix aux communications affichées. L'accent sera mis sur les travaux des jeunes investigateurs en Chimie-Biologie et en Santé. Les inscriptions et soumissions se font uniquement en ligne à l'adresse: <http://www.normandie-univ.fr/journee-normande-de-recherche-biomedicale-jnr-b-2017-42305.kjsp>

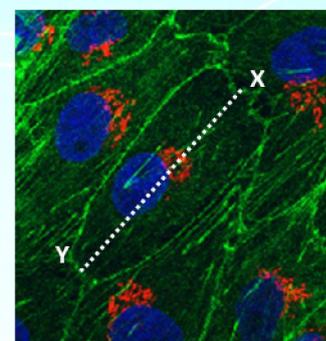
Publications

■ **Delestre-Delacour C., Carmon O., Laguerre F., Estay-Ahumada C., Courel M., Elias S., Jeandel L., Villar-Rayó M., Peinado J.R., Sengmanivong L., Gasman S., Coudrier E., Anouar Y. and Montero-Hadjadje M.** *Myosin 1b and F-actin are involved in the control of secretory granule biogenesis.* Dans cet article publié dans *Scientific Reports* (PMID: 28701771, 2017), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur Dr **Youssef Anouar**), en collaboration avec l'Institut Curie (UMR 144 CNRS, Paris) et l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (UPR 3212 CNRS, Strasbourg), montrent que l'inhibition de l'expression de la myosine 1b altère la biogenèse des granules de sécrétion et la sécrétion hormonale régulée dans les cellules neuroendocrines et les cellules COS7 exprimant la chromogranine A, modèle simplifié de cellules neurosécrétrices. Par ailleurs, les chercheurs ont montré que l'inhibition de l'expression de la myosine 1b tout comme l'inhibition pharmacologique du complexe de nucléation de l'actine Arp2/3 diminuent le recrutement des filaments d'actine au niveau de l'appareil de Golgi, compartiment à partir duquel les granules de sécrétion prennent naissance par bourgeonnement. Ces résultats démontrent pour la première fois que les filaments d'actine en association avec la myosine 1b sont impliqués dans la biogenèse des granules de sécrétion et régulent ainsi l'adressage et la sécrétion des hormones dans les cellules neuroendocrines.

Altération du recrutement des filaments d'actine marqués à la phalloïdine (en vert) au niveau de l'appareil de Golgi marqué au GM130 (en rouge) suite à l'inhibition de l'expression de la myosine 1b dans les cellules neuroendocrines



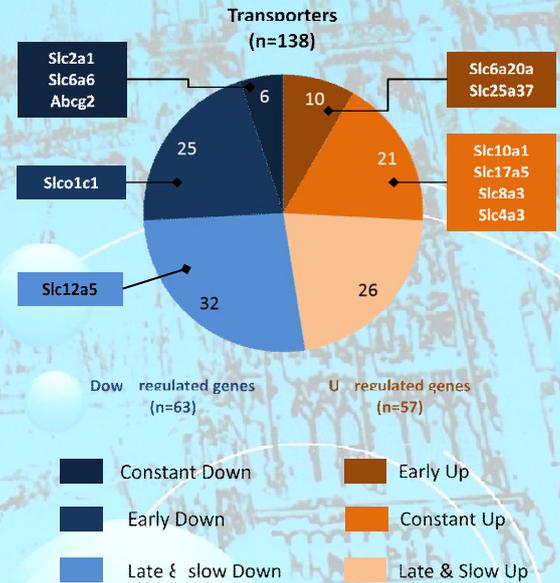
Control siRNA



Myo1b siRNA

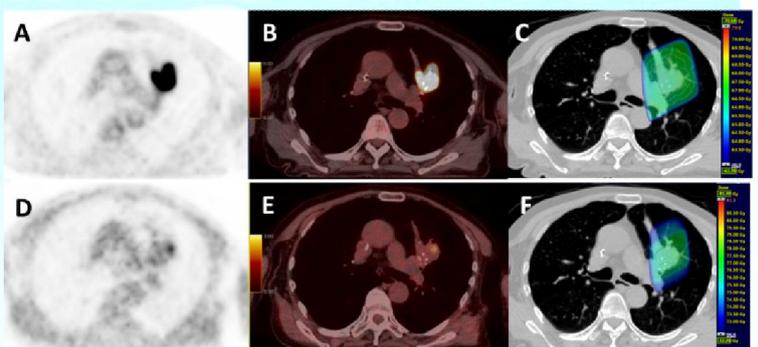
■ **Porte B., Chatelain C., Hardouin J., Derambure C., Zerdoumi Y., Hauchecorne M., Dupré N., Bekri S., Gonzalez B.J., Marret S., Cosette P. and Leroux P.** *Proteomic and transcriptomic study of brain microvessels in neonatal and adult mice.* Dans cet article paru dans *PLOS ONE* (PMID:28141873, 2017), les chercheurs de l'Equipe 4 (Resp. Dr **Bruno Gonzalez**) de l'Unité Inserm 1245 (Directeur Pr **Thierry Frébourg**) en collaboration avec le Service Commun de génomique, l'UMR-6270 CNRS (Directeur Pr **Thierry Jouenne**) et la plateforme PISSARO IRIB (Directeur Pr **Pascal Cosette**) de l'Université de Rouen ont décrit les différences de contenu protéique (par spectrométrie de masse en tandem; Orbitrap Thermo-Fisher, analyse MASCOT®) et d'expression génique (Microarrays Affymetrics, analyse Genespring®) au cours du développement dans des microvaisseaux corticaux purifiés. L'analyse de Pathways a été réalisée avec Pascal® (NCBI-NIH). Ce travail fait suite à l'étude caractérisant les différences au niveau de la matrice extracellulaire et des systèmes de protéase/inhibiteurs (Porte *et al.*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, 37:495-513). Il montre des évolutions du métabolisme énergétique, du métabolisme des protéines, des systèmes antioxydant et des transporteurs membranaires dans ces microvaisseaux, principalement entre 5 et 10 jours, et dans une moindre mesure entre 10 jours et l'âge adulte. Cette étude confirme que la maturation microvasculaire est rapide avant 10 jours et que la vulnérabilité de ces vaisseaux à 5 jours est multifactorielle, validant la modélisation de l'hémorragie cérébrale du prématuré à cet âge chez la souris.

Schéma récapitulatif de l'évolution de l'expression des ARNm de 138 transporteurs (Slc et ABC) dans les microvaisseaux de souris selon leur cinétique, croissante ou décroissante, en évolution constante (P5-P10 et P10-Adulte), d'évolution précoce (P5-P10 uniquement), et d'évolution tardive ou lente (P5-Adulte et P10-Adulte). Le nombre de gènes up- ou down-régulés pendant la période d'étude est similaire.



■ **Vera P., Thureau S., Chaumet-Riffaud P., Modzelewski R., Bohn P., Vermandel M., Hapdey S., Pallardy A., Mahé M.A., Lacombe M., Boisselier P., Guillemard S., Olivier P., Beckendorf V., Salem N., Charrier N., Chajon E., Devillers A., Aide N., Danhier S., Denis F., Muratet J.P., Martin E., Riedinger A.B., Kolesnikov-Gauthier H., Dansin E., Massabeau C., Courbon F., Farcy Jacquet M.P., Kotzki P.O., Houzard C., Mornex F., Vervueren L., Paumier A., Fernandez P., Salaun M. and Dubray B.** *Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study).* L'équipe QuantIF-LITIS EA4108 vient de publier un article dans le *Journal of Nuclear Medicine* (58:1045-1053, 2017 ; doi: 10.2967/jnumed.116.188367) sur une étude de phase II montrant l'intérêt de l'augmentation de dose de radiothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules, guidé sur l'imagerie TEP de l'hypoxie (F-miso). Cette étude financée par le PHRC 2011 (NCT01576796; RTEP5) est la première à montrer en multicentrique, la possibilité de faire une augmentation de dose de radiothérapie jusqu'à 86 Gy, basée sur l'imagerie TEP de l'hypoxie, et cela sans toxicité significative. Cette étude va à l'encontre de l'étude du RTOG 0617 (Bradley, *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16:187-99) qui avait montré un excès de toxicité chez les patients recevant une dose de 74 Gy par rapport aux patients ayant reçu une dose de 60 Gy. Bien qu'il ne s'agissait pas d'une étude de phase II randomisée, nos résultats ont permis de montrer un contrôle local identique entre les patients ayant bénéficié d'une augmentation de dose de radiothérapie (patients hypoxiques) et ceux qui n'en avaient pas bénéficié (patients non hypoxiques). Ceci alors que ces patients « hypoxiques » avaient des tu-

Exemple d'un patient atteint d'un cancer du poumon gauche. A: FDG; B: FDG PET/CT; C: Planning de la radiothérapie basé sur le FDG (66Gy); D: PET F-miso; E: F-miso PET/CT; F: boost basée sur le PET au F-miso (76Gy) avec un volume tumoral biologique hypoxique (biological hypoxic target volume) et le planning du boost



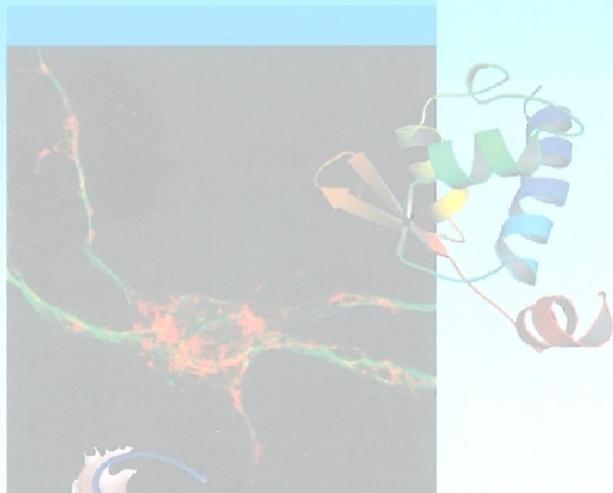
meurs qui étaient 2 fois plus volumineuses (27 vs 54 cc). Un éditorial de **R. Hicks** (éditeur dans *J. Clin. Oncol.*) a souligné la qualité de cette étude française (JNM 2017; 58:1043-1044). La «*Society of Nuclear Medicine*» a souhaité faire une conférence de presse sur les résultats de cette étude qui fait la couverture du JNM de juillet 2017. Les travaux de l'équipe QuantIF sur l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle pour guider la radiothérapie externe ont été présentés au Royal College of Medicine à Londres en avril 2017 (**P. Vera**) et sélectionnés comme une avancée significative dans le domaine de l'imagerie en 2016. Suite à ces résultats, une autre hypothèse visant à augmenter la dose de radiothérapie (basée sur une TEP-FDG à 42 Gy de la radiothérapie pulmonaire) est actuellement à l'étude dans le cadre d'un PHRC national en collaboration avec l'Institut Francophone de Cancérologie Thoracique (RTEP7 ; NCT02473133).

Financement post-doctoral

■ Un salaire post-doctoral est financé par la Fondation pour la Recherche Médicale pour travailler au sein de l'Unité Inserm 1239, membre de l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB) à Rouen à partir du 1^{er} février 2018. Le projet vise à étudier l'interaction de la chromogranine A et de l'acide phosphatidique au niveau de la membrane plasmique des cellules neuroendocrines. Le chercheur retenu travaillera au sein de l'Unité Inserm 1239, en collaboration avec les Unités de recherche CNRS UPR 3212 (Strasbourg), CNRS UMR 6014 (Rouen) et la Plate-Forme CIML (Marseille) pour

profiter d'un environnement interdisciplinaire avec des biologistes, biochimistes et chimistes et aura accès aux installations ultramodernes des Plate-Formes de l'IRIB en imagerie cellulaire (microscopie confocale, TIRF, Gated-STED, à feuille de lumière, électronique...), en cytométrie de flux, en protéomique et animalerie. Les candidats doivent soumettre un curriculum vitae, un résumé de leur thèse de Sciences, deux lettres de référence et une lettre de motivation au Pr **Maité Montero** (maite.montero@univ-rouen.fr) avant le 30 novembre 2017.

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE EN HAUTE-NORMANDIE



Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Pr Vincent Richard (vincent.richard@rouen.fr)
Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

