

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



Octobre 2018

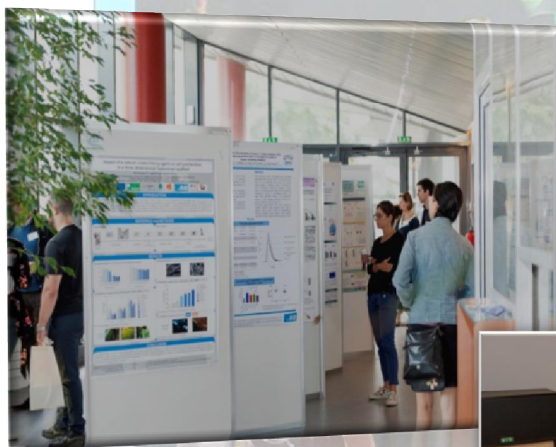
N° 56

3^{ème} Journée Normande de Recherche Biomédicale (JNRB)

■ La 3^{ème} Journée Normande de Recherche Biomédicale (JNRB) s'est tenue à Rouen, UFR Santé, le 20 septembre 2018. Elle a accueilli plus de 230 inscrits, et près de 100 communications ont été présentées, soit à l'oral, soit sous la forme de posters affichés. Elle a accueilli deux conférences plénières, portant sur les thèmes « *Rétrécissement aortique : des fondamentaux au traitement* » par le Pr **Bernard Iung** (PU-PH Cardiologie Hôpital Bichat), et « *Prolonger l'activation du récepteur aux estrogènes pour bien vieillir* » par le Pr **Jean-François Arnal** (PU-PH Physiologie Toulouse). Deux prix pour la meilleure communication orale ont été décernés à **Renaud Parment** (Inserm U1239 DC2N, Rouen, équipe **Hélène Castel**) pour son travail intitulé « *Impact of systemic tumour exosomes on cognitive deficits associated with cancer* » et **Pierre-Julien Vially** (Inserm U1245, Rouen, équipe **Fabrice Jardin**) pour son travail intitulé « *I-LowVarFreq: improving low-frequency variant detection using a new UMI-based variant calling approach for paired-end sequencing NGS libraries* ». Quatre prix pour la meilleure communication affichée ont été décernés à **Amandine Busson** (Inserm U1086 ANTICIPE, Caen) pour son travail intitulé « *Agricultural exposures and risk of NHLs, by subtypes in the AGRICAN cohort* » ; **Pauline Hélie** (Inserm U1237 PhIND, Caen, équipe **Fabian Docagne**) pour son travail intitulé « *Tissue plasminogen activator (tPA) promotes T cell activation and proliferation* » ; **Benoit Berby** (EA4308 GQG, Rouen) pour son travail intitulé « *Icsi outcome after using testicular versus ejaculated sperm in infertile men with severe oligozoospermia* » ; **Willy Smeralda** (CERMN, Caen) pour son travail intitulé « *Alzheimer's Disease: Development and application of a Multistep Procedure to Characterize Modulators of Amyloid Peptide Aggregation* ».



De gauche à droite : Guillaume Savoye, Renaud Parment, Pierre-Julien Vially, Pauline Hélie, Benoit Berby, Vincent Richard, Willy Smeralda, Amandine Busson, Christelle Delalande





Allocations de recherche (RIN)

RÉGION NORMANDIE

■ Une allocation doctorale financée à 100 % par la région Normandie a été accordée à Monsieur **Thibault Chautrand** pour la préparation d'une thèse intitulée « *NOx, polluants automobiles : détermination de biomarqueurs bactériens d'exposition environnementale par inhalation* ». Mr **Chautrand** effectuera ses travaux de recherche dans le laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement, EA 4312 sous la direction du Pr **Nicole Orange** et du Dr **Cécile Duclairoir Poc**.

■ Une allocation doctorale financée à 100 % par la région Normandie a été accordée à Mademoiselle **Déborah Groussard** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Anomalies de l'adaptation cardiovasculaire de la polykystose rénale autosomique dominante : analyse du rôle de l'endothélium et impact thérapeutique d'un agoniste dopaminergique* ». Melle **Groussard** effectuera ses travaux de recherche dans l'Unité Inserm 1096, ENVI sous la direction du Pr **Dominique Gerrot**.

■ Une allocation doctorale financée à 100 % par la région Normandie a été accordée à Mademoiselle **Marie-Anne Le Sollic** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Rôle du neuropeptide 26RFa dans la régulation centrale de la glycémie en condition physiologique et physiopathologique* ». Melle **Le Sollic** effectuera ses travaux de recherche dans l'Unité Inserm 1239, DC2N sous la direction du Pr **Gaetan Prevost**.

■ Une allocation doctorale financée à 100 % par la région Normandie a été accordée à Monsieur **Mohamed Kante** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Impact de la rhizodéposition C et N par les Fabacées à graines et les Fabacées fourragères sur les communautés microbiennes édaphiques et sur la dynamique du carbone, de l'azote et du phosphore dans le sol* ». Mr **Kante** effectuera ses travaux de recherche dans le laboratoire AGHYLE UNILASALLE & EVA et l'UMR INRA 950 sous la direction des Drs **Isabelle Gattin** et **Jean-Bernard Cliquet**.

■ Une allocation doctorale financée à 50% par la région Normandie et à 50% par le Tremplin Carnot I2C a été accordée à Mademoiselle **Charlotte Toustou** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Amélioration de la production d'anticorps recombinant chez la diatomée* ». Melle **Toustou** effectuera ses travaux de recherche dans le laboratoire Glyco-MEV EA4358 sous la direction du Pr **Muriel Bardor** et du Dr **Marie-Christine Kiefer-Meyer**. Ce projet s'inscrit dans une des thématiques phares du laboratoire Glyco-MEV, reconnue à l'international, et positionne I2C sur un segment de niche que sont les biomédicaments. Les résultats émanant de ce projet de recherche viendront renforcer l'attractivité du Tremplin Carnot I2C auprès des industriels de la biopharma.



■ Une allocation doctorale financée à 50% par la région Normandie et à 50% par la COMUE a été accordée à Monsieur **Cédric Jehan** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Etude du rôle de la sélénoprotéine T dans le contrôle hypothalamique de l'homéostasie énergétique* ». Mr **Jehan** effectuera ses travaux de recherche dans l'Unité Inserm 1239, DC2N sous la direction du Dr **Isabelle Lihrmann**.



■ Une allocation doctorale financée à 50 % par la région Normandie et à 50 % par la Ligue Contre le Cancer a été accordée à Monsieur **Emmanuel Laillet de Montullé** pour la préparation d'une thèse intitulée « *Chimioattraction de cellules de gliomes dans une matrice polymère in situ : Piège tumoral et refunctionalisation cérébrale* ». Mr **Laillet de Montullé** effectuera ses travaux de recherche dans l'Unité Inserm 1239, DC2N sous la direction du Dr **Hélène Castel**.



Bourse de voyage

■ A l'occasion du 22nd International Symposium on Regulatory Peptides qui s'est tenu à Acapulco Diamante, Mexique, du 22 au 25 septembre 2018, Monsieur **Alexandre Mutel** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a reçu une bourse de voyage et a été sélectionné pour présenter sous forme de

communication orale son travail de thèse intitulé « *Re-expression of the neurodevelopmental protein filamin A in glioblastoma via signaling switch of the urotensin II vasoactive peptide receptor* » dirigé par le Dr **Hélène Castel**.

■ L'édition 2018 des journées SeqBio, organisée cette année par le laboratoire LITIS EA 4108 aura lieu à l'Université de Rouen Normandie, à Mont-Saint-Aignan (amphithéâtre du bâtiment CURIB) les 19 et 20 novembre 2018. Les journées SeqBio sont les journées francophones annuelles du groupe COMATEGE (Combinatoire des mots, Algorithmique du Texte et du Génome) commun au GDR BIM (Bioinformatique Moléculaire) et au GDR IM (Informatique Mathématique). Cette réunion s'adresse aux chercheurs en informatique, statistique, bioinformatique et biologie qui travaillent sur les séquences, vues comme objet combinatoire ou comme objet biologique. Ces journées abordent les thématiques suivantes : combinatoire des mots, statistiques sur les mots ; algorithmique du texte, structures d'indexation ; algorithmique parallèle ; recherche,



découverte et analyse de motifs et de répétitions ; analyse des données de séquençage haut-débit (génomique, métagénomique, RNA-seq, ...) ; annotation des génomes, prédiction de gènes ; haplotypes et polymorphismes ; génomique comparative ; signaux de régulation. Une session sera dédiée à la présentation d'entreprises de bioinformatique (omicX, Sophia Genetics et SeqOne). Parmi les conférenciers invités, le Pr **Johannes Fischer** (Technische Universität, Dortmund, Allemagne) présentera une conférence sur les structures d'index. Les dates limites d'inscriptions et soumissions des résumés sont fixées au 5 novembre 2018 et 23 octobre 2018, respectivement (bioinfo.univ-rouen.fr/seqbio2018/index.php). Pour tout renseignement : pierre.morisse2@univ-rouen.fr.

■ A l'occasion du 35^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie qui s'est tenu à Nancy du 12 au 15 septembre 2018, le Dr **Estelle Louiset** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a présenté une conférence intitulée « *Le système nerveux autonome stimule la sécrétion d'aldostérone par le biais de la substance P chez l'homme* ».



■ A l'occasion du 22nd International Symposium on Regulatory Peptides qui s'est tenu à Acapulco Diamante, Mexique du 22 au 25 septembre 2018, Le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée « *A selenoprotein-derived peptide with potent in vivo anti-neurodegenerative actions* ». Le Pr **Serguei Fetissov** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Regulation*

of feeding behavior by a neuropeptide-like protein produced by gut bacteria ». Le Dr **David Vaudry** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée « *PACAP intranasal delivery represents an efficient approach for the treatment of stroke and Huntington disease* ». Le Dr **Hélène Castel** (Inserm U1239) a organisé un symposium « *Neuroendocrine peptide GPCRs: From function to therapeutic targets* » et a été invitée à présenter une conférence intitulée « *Biased signaling of the urotensin II receptor: Still a blind spot between direct coupling and brain physiopathology* ». Le Dr **Nicolas Chartrel** (Inserm U1239) a organisé un symposium « *New insights in the hypothalamic regulation of energy metabolism by neuropeptides* » et a été invité à présenter une conférence intitulée « *26RFA: a neuropeptide involved in the hypothalamic regulation of energy homeostasis* ».

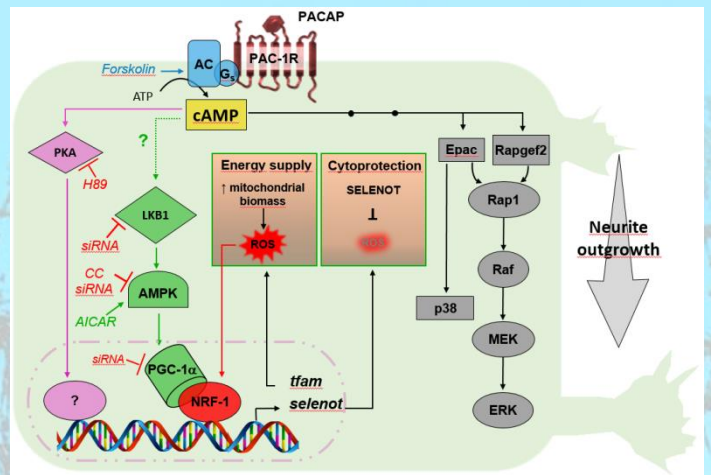


Thèse

■ Madame **Julie Gueudry** (EA7510) soutiendra le 16 octobre 2018 une thèse d'Université intitulée « *Contribution à l'étude de nouveaux agents anti-amibiens dans un modèle expérimental de kératite à Acanthamoeba chez le rat* » (Directeurs de thèse : Prs **Loïc Favennec** et **Marc**

Muraine). Une partie de ce travail de thèse a été réalisée dans le cadre du programme ODAK (programme européen FP7) coordonné par l'Université de Rouen.

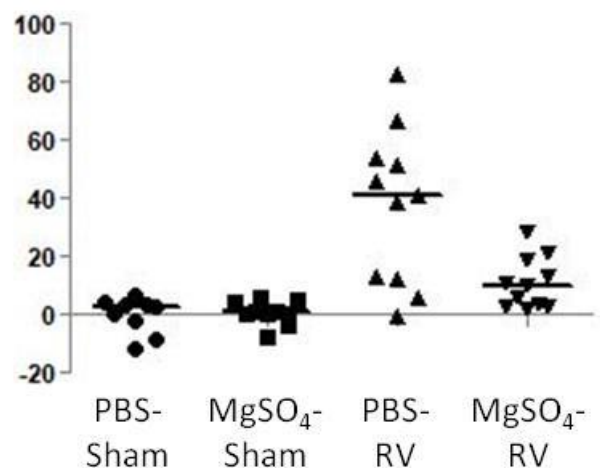
■ **Abid H., Cartier D., Hamieh A., François-Bellan A.-M., Bucharles C., Pothion H., Manecka D.-L., Leprince J., Adriouch S., Boyer O., Anouar Y. and Lihrmann I.** *AMPK activation of PGC-1 α /NRF-1-dependent SELENOT gene transcription promotes PACAP-induced neuroendocrine cell differentiation through tolerance to oxidative stress.* Dans cet article publié dans *Molecular Neurobiology* (PMID: 30267375, 2018), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur Dr **Youssef Anouar**), en collaboration avec l'unité Inserm 1234 (Directeur Pr **Olivier Boyer**) et l'UMR CNRS 7051 à Marseille (Dr **Anne-Marie François-Bellan**), décrivent une nouvelle voie de signalisation activée par le pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) pour induire l'expression de SELENOT, une protéine antioxydante essentielle pour la différenciation des cellules neuroendocrines. Cette voie implique l'activation de l'AMPK (AMP-kinase), le principal senseur énergétique des cellules eucaryotes. L'AMPK activée entraîne la formation d'un complexe transcriptionnel composé de PGC-1 α et NRF-1, qui se lie au promoteur du gène de la SELENOT pour en induire l'expression. En activant cette voie de signalisation, le PACAP stimule également la mitochondriogenèse nécessaire au processus de différenciation. En agissant ainsi, le peptide fait d'une pierre deux coups : il augmente la capacité énergétique cellulaire tout en éliminant les radicaux libres générés par l'activité mitochondriale, la progression des cellules vers la différenciation neuroendocrine, donc un intérêt pour la recherche translationnelle, sur



Cascade de signalisation induite par le PACAP connectant les changements métaboliques et la réponse antioxydante au cours de la différenciation neuroendocrine

Il existe un « checkpoint » au cours de la reprogrammation cellulaire, qui peut être levé par des traitements antioxydants, pour limiter la mort cellulaire et favoriser la conversion. Les travaux décrits dans cette étude montrent pour la première fois que le PACAP active une voie de signalisation dépendante de l'AMPc, impliquant LKB1, l'AMPK, PGC-1 α , NRF-1 et la SELENOT, pour orchestrer la transcription des gènes mitochondriaux et la détoxification des ROS. En absence de SELENOT, les cellules sont incapables de négocier les changements métaboliques inhérents à l'augmentation de l'activité mitochondriale et de poursuivre le processus de différenciation neuroendocrine.

■ **Daher, I.***, **Le Dieu-Lugon, B.***, **Lecointre, M.**, **Dupré, N.**, **Voisin, C.**, **Leroux, P.**, **Dourmap, N.**, **Gonzalez, B.**, **Marret, S.**, **Leroux-Nicollet, I.*** and **Cleren, C.*** *Time- and sex-dependent efficacy of magnesium sulfate to prevent behavioral impairments and cerebral damage in a mouse model of cerebral palsy*. Dans cet article publié dans *Neurobiology of Disease* (PMID : 30201311 ; doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.020) les chercheurs de l'Equipe 4 « *Génétique et Physiopathologie des Troubles Neurodéveloppementaux* » de l'Unité Inserm 1245 ont évalué, en étroite interaction avec le Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation du CHU de Rouen, les effets préventifs du sulfate de magnésium ($MgSO_4$) dans un modèle expérimental murin de paralysie cérébrale d'origine néonatale. Ils rapportent qu'à court terme, le $MgSO_4$ prévient totalement et indépendamment du sexe, les altérations sensorimotrices et la perte de tissu cérébral induites par l'hypoxie-ischémie néonatale sans présenter d'effets propres délétères. Chez



Effet du pré-traitement par le sulfate de magnésium sur la perte de surface hippocampique mesurée à P45, suite à une lésion hypoxo-ischémique néonatale

les souris devenues adolescentes, les effets de l'hypoxie-ischémie néonatale varient selon le sexe, avec une altération motrice uniquement chez les femelles et des déficits cognitifs similaires dans les deux sexes. Le $MgSO_4$ tend à prévenir ces déficits uniquement chez les femelles alors qu'il prévient l'altération tissulaire indépendamment du sexe. De plus, des différences intersexuelles de vulnérabilité cérébrale à l'hypoxie-ischémie et de prévention par le $MgSO_4$ ont été mises en évidence dans une étude régionale plus spécifique, en particulier au niveau hippocampique. L'effet préventif partiel du $MgSO_4$ à long terme et l'absence de corrélation entre les observations comportementales et histologiques observées dans ce modèle reflètent les données cliniques. Ce modèle apparaît donc approprié pour analyser les mécanismes sous-tendant les différences intersexuelles de réponse au traitement préventif par le $MgSO_4$. Ce travail a été réalisé dans le cadre des thèses d'**Ismael Daher** et de **Bérénice LeDieu Lugon**, titulaires d'une allocation doctorale du Ministère de la Recherche et de la Technologie. (* contributions égales des auteurs à ces travaux)

■ **Ovide C., Kiefer-Meyer M.C., Bérard C., Vergne N., Lecroq T., Plasson C., Burel C., S. Bernard S., Driouich A., Lerouge P., Tournier I., Dauchel H. and Bardor M.** *Comparative in depth RNA sequencing of *P. tricornutum*'s morphotypes reveals specific features of the oval morphotype.* Dans cet article publié dans *Scientific reports* (2018 ; 8:14340-DOI:10.1038/s41598-018-32519-7), les chercheurs du laboratoire Glyco-MEV



Photographies de la diatomée *P. tricornutum*: A) morphotype Fusiforme, B) morphotype Triradié et C) morphotype Oval

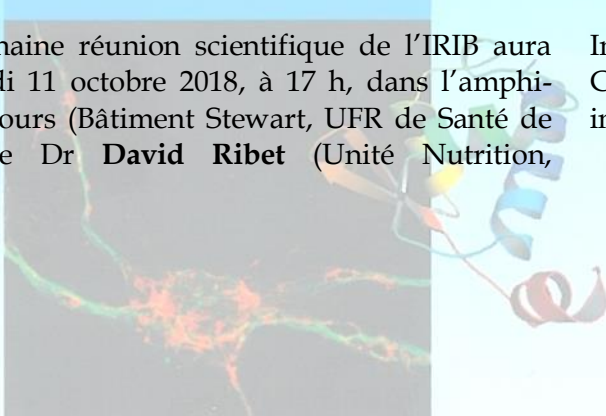
EA4358 (Directeurs **Jean-Claude Mollet** et **Muriel Bardor**) en collaboration avec le laboratoire LITIS EA4108 (Directeur **Thierry Paquet**), le laboratoire LMRS CNRS UMR 6085 (**Pierre Calka**) et les plateformes PRIMACEN (Directeurs **David Vaudry** et **Ludovic Galas**) et de génomique de l'IRIB (Directeurs **Thierry Frebourg** et **Isabelle Tournier**) ont déterminé les transcriptomes des morphotypes oval, fusiforme et triradié de la diatomée *P. tricornutum*. L'analyse comparée des données a permis de mettre en évidence les spécificités du morphotype oval et en particulier une sur-expression des voies de sécrétion des protéines chez ce morphotype. Ces résultats sont importants puisqu'ils contribuent à caractériser la microalgue utilisée par le laboratoire Glyco-MEV comme usine cellulaire de production de protéines recombinantes thérapeutiques et en particulier d'anticorps monoclonaux.



Réunion IRIB

■ La prochaine réunion scientifique de l'IRIB aura lieu le jeudi 11 octobre 2018, à 17 h, dans l'amphithéâtre Velours (Bâtiment Stewart, UFR de Santé de Rouen). Le Dr **David Ribet** (Unité Nutrition,

Inflammation et Dysfonction de l'axe Intestin-Cerveau INSERM U1073) présentera une conférence intitulée « *Microbiote intestinal et anorexie mentale* ».



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)

