

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



Septembre 2019

N° 64

Journée LARC-Neurosciences

■ La 23^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences du Nord-Ouest (réseau LARC-Neurosciences) sera organisée **le vendredi 18 octobre 2019 à Nantes** par les Drs **Arnaud Nicot**, **Patricia Parnet** et leurs collègues (UMR INRA 1280). Ce colloque se déroulera à la Chambre de Commerce et d'Industrie, Centre de Salorges à Nantes. Les inscriptions LARC-Neurosciences sont maintenant ouvertes :

<http://larc-neurosciences.univ-rouen.fr/>

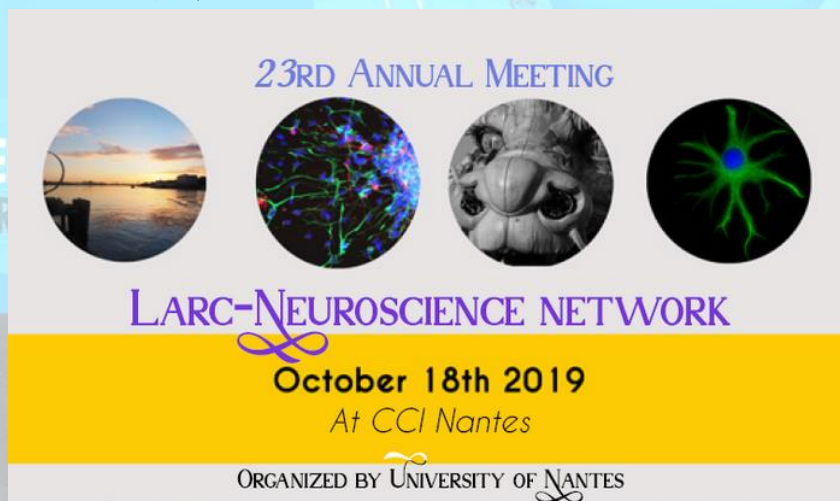
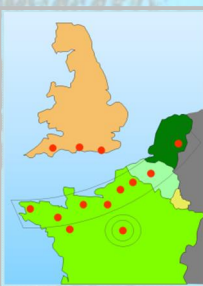
et la date limite de soumission des abstracts est fixée au 5 octobre 2019 :

<http://larc-neurosciences.org/abstract>.

La réunion comportera 3 conférences plénières, présentées par le Dr **Michel Neunlist** (Inserm, Universi-

té de Nantes) sur le thème «*Microbiota dysbiosis & neural dysfonctions*», le Dr **Stella Elkabes** (Rutgers University, USA) sur le thème «*Role of TLR9 in spinal cord injury*» et le Dr **Julie Gavard** (Inserm UMR 892, CNRS UMR 6299, Université de Nantes) sur le thème «*Control of Glioblastoma expansion*».

Cette journée comprendra aussi plusieurs communications orales, présentées par de jeunes chercheurs travaillant dans les différents laboratoires du réseau. Des communications sous forme de posters 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.



« La Santé des Etudiants, regards pluridisciplinaires »

■ Ta santé en Un Clic, programme sur la santé des étudiants, fête ses 10 ans le 15 novembre 2019 à l'UFR Santé. A cette occasion, les Drs **J. Ladner** et **M.P. Tavalacci** de l'UMR 1073 (directeur Pr **P. Déchelotte**), organisent le colloque " *La Santé des Etudiants, regards pluridisciplinaires* " le 15 novembre de 14h à 18h à l'UFR Santé de Rouen (amphi Velours bâtiment Stewart). Ce colloque fera le retour de 10 ans de recherche et d'actions de santé



**TA SANTÉ
EN UN CLIC**
Un site pour nous les étudiants

publique sur la santé des étudiants et apportera les regards pluridisciplinaires de la promotion de la santé, marketing social, sociologie, addictologie, avec la contribution d'équipes européennes impliquées depuis plusieurs années dans le réseau animé par **J. Ladner** et **M.P. Tavalacci**. Le programme complet sera disponible sur www.tasanteenunclic.org.

Subvention

■ L'Agence de la Biomédecine a décidé d'attribuer une subvention au Dr **Christine Rondanino** de l'EA 4308 pour soutenir son projet de recherche intitulé « *Maturation in vivo et in vitro du tissu testiculaire prépu-*

bère après exposition à un traitement par chimiothérapie ». Montant de la subvention : 32 000 euros.



Labélisation internationale

■ La *Federation of Clinical Immunology Societies* (FOCIS) vient de labéliser un nouveau FOCIS *Center of Excellence* (FCE) en Europe. Sous la coordination d'**Olivier Boyer** (Directeur) et **Catalina Abad** (Directrice adjointe), le nouveau FCE *Pathophysiology, Auto-immunity and Biotherapy* associe l'Unité mixte INSERM - Université de Rouen Normandie 1234, le service commun de cytométrie et analyse cellulaire de l'IRIB (CyFlow, **Sophie Candon**), le centre de référence des maladies autoimmunes cutanées bulleuses (**Pascal Joly**) et plusieurs services du CHU de Rouen (immuno-onco-hématologie pédiatrique, **Pascale Schneider** ; pharmacie, **Rémi Varin** ; biothérapies, **Olivier Boyer**). Ce FCE à forte conno-

tation translationnelle étudiera la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes (myosites, pemphigus) et des approches thérapeutiques (biomédicaments, thérapie cellulaire, CAR T cells) dans des maladies à mécanisme immunologique ou hématologiques. Il favorisera la dissémination de l'information et la formation dans ces domaines. Le FCE *Pathophysiology, Auto-immunity and Biotherapy* sera inauguré le vendredi 27 septembre (UFR santé, site Martainville). A cette occasion, **Antoine Toubert** (Directeur du FCE Paris Saint-Louis) donnera une conférence à 11h30 sur le thème « *Fonction thymique chez l'homme: âge, sexe et génétique* ». Inscription gratuite auprès de chantal.barou@inserm.fr.

Réunion scientifique

■ Lors du 41^{ème} congrès européen de Nutrition Clinique et Métabolisme, qui s'est déroulé à Cracovie, Pologne, du 31 août au 3 septembre 2019 et réunissant 3700 congressistes, les membres de l'Unité Inserm 1073 (Directeur Pr **Pierre Déchelotte**) ont été invités à donner plusieurs conférences : **Najate**

Achamrah « *Tryptophan-kynurenine metabolism during undernutrition: impact of physical activity* », **Moïse Coëffier** « *Mechanistic insights from basic science* » et **Pierre Déchelotte** « *The role of Gut-Brain axis in eating disorders* ».



Relations internationales

■ Dans le cadre d'un « *Special Studies Program (SSP)* » accordé par l'Université de Sydney, Australie, le Dr **Ian Johnston**, de la « *School of Psychology* », effectue un séjour de 6 mois à compter du 26 août 2019 dans l'équipe du Dr **Hélène Castel** (Unité Inserm 1239 ;

Directeur Dr **Youssef Anouar**). Le Dr **Johnston**, spécialiste du domaine « *Cancer et Cognition* » participera à un programme de l'équipe : « *Developing a preclinical model of the psychosocial impact of cancer and cancer treatments* ».

Thèse en co-tutelle

■ Dans le cadre de l'appel d'offres VINCI 2019, Mlle **Anna de Bortelo** a reçu un financement de l'Université Franco-Italienne pour effectuer une thèse en co-tutelle entre l'Université de Rouen Normandie et l'Université de Calabre. Mlle

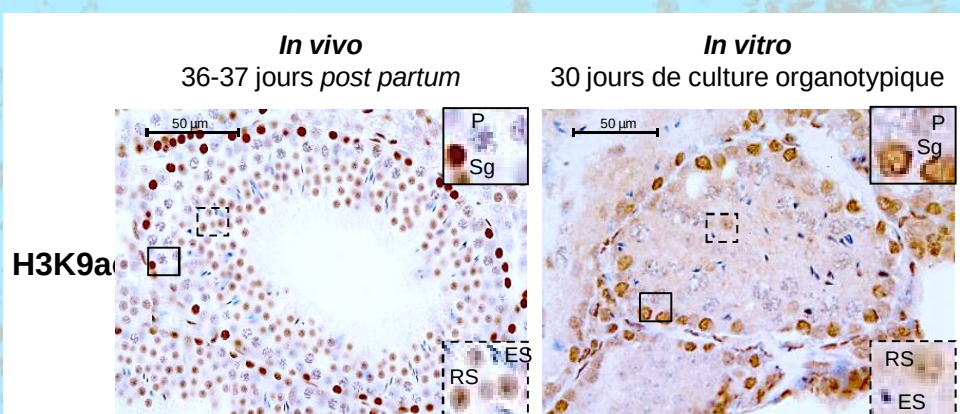


de Bortelo travaillera au sein de l'Unité Inserm 1239 sur le rôle de la sélénoprotéine T dans les régulations neuroendocrines sous la direction du Dr **Youssef Anouar**.



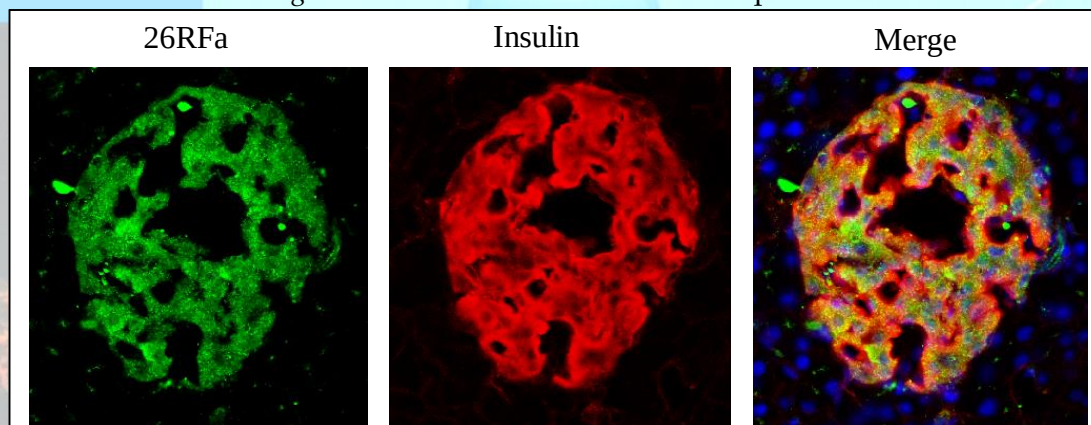
■ **Oblette A.*, Rondeaux J.*, Dumont L., Delessard M., Saulnier J., Rives A., Rives N. and Rondanino C. (*co-auteurs).** *DNA methylation and histone post-translational modifications in the mouse germline following in vitro maturation of fresh or cryopreserved prepubertal testicular tissue.* Dans cet article publié dans *Reproductive Biomedicine Online* (PMID: 31315814, 2019), les

chercheurs de l'EA 4308 (Directeur Pr **Nathalie Rives**) ont étudié pour la première fois les modifications épigénétiques dans les cellules germinales murines avant et après maturation *in vitro* de tissus testiculaires prépubères frais, congelés lentement ou vitrifiés. Les gènes *Dnmt1* et *Dnmt3a* codant des ADN méthyltransférases, *Prdm9* et *Jarid1b* codant une histone méthyltransférase et déméthylase respectivement, *Src1* codant une histone acétyltransférase, *Sirt1* et *Hdac1* codant des histones méthyltransférase et déméthylase respectivement, *Src1* codant une histone acétyltransférase, *Sirt1* et *Hdac1* codant des histones déacétylases sont exprimés dans les cultures organotypiques et dans les contrôles *in vivo* d'âge correspondant. L'expression des enzymes DNMT1 et DNMT3a et les résidus 5-méthylcytosine (5mC) sont détectés dans la majorité des spermatogonies et des spermatocytes leptotène/zygotène dans les tissus matures *in vitro* ou *in vivo*. La présence de DNMT3a suggère que des méthylations *de novo* de l'ADN ont lieu dans ces cellules. Les niveaux de 5mC sont similaires dans les spermatozoïdes produits dans les cultures de tissus congelés ou *in vivo*. Les histones H3K4me3, H3K9ac et H4K8ac sont présentes dans tous les types de cellules germinales. La proportion de cellules contenant ces trois marques activatrices de la transcription est cependant significativement différente entre les tissus matures *in vitro* ou *in vivo*. Ce travail a permis de montrer que la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones ont lieu dans les cellules germinales matures *in vitro*. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la thèse d'**Antoine Oblette** intitulée « *Spermatogenèse in vitro chez la souris : impact sur la qualité nucléaire du spermatozoïde, sur le développement et l'épigénétique de l'embryon issu d'ICSI* » (directeur de thèse : Pr **Nathalie Rives**, co-encadrant : Dr **Christine Rondanino**), réalisée avec le soutien de la Région Normandie, de l'Union Européenne et de la Ligue contre le cancer, et soutenue le 12 avril 2019.



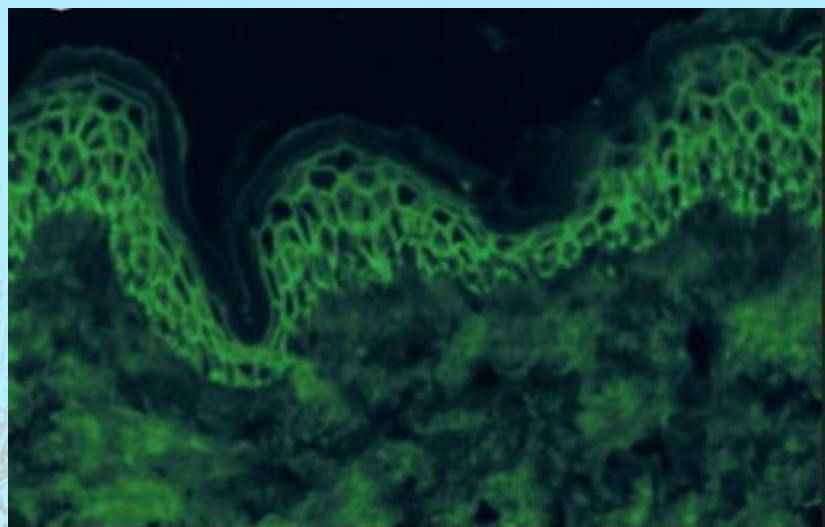
Modifications épigénétiques dans les cellules germinales murines matures *in vivo* ou *in vitro*

■ **Prévost G., Picot M., Le Sollicec M.A., Arabo A., Berrahmoune H., El Mehdi M., Cherifi S., Benani A., Nédélec E., Gobet F., Brunel V., Leprince J., Lefebvre H., Anouar Y. and Chartrel N.** *The neuropeptide 26RFa in the human gut and pancreas: potential involvement in glucose homeostasis.* Dans cet article publié dans *Endocrine Connections* (PMID: 31234144, 2019), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239, en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Rouen et le Centre du Goût et de l'Alimentation de Dijon montrent que, chez l'homme, le neuropeptide 26RFa et son récepteur le GPR103 sont produits en abondance dans la muqueuse gastro-intestinale ainsi que dans les cellules β des îlots pancréatiques. De plus, les auteurs montrent que l'évolution des taux plasmatiques de 26RFa au décours d'un test oral de tolérance au glucose est différente entre patients obèses et volontaires sains. Enfin, une importante corrélation a été observée entre les taux plasmatiques de 26RFa et l'IMC, et plusieurs indicateurs de sécrétion d'insuline et d'insulino-résistance. Ces travaux suggèrent que, chez l'homme à l'instar de ce que les mêmes auteurs ont démontré chez les rongeurs, le système peptidergique 26RFa/GPR103 est impliqué dans le contrôle de l'homéostasie glucidique.



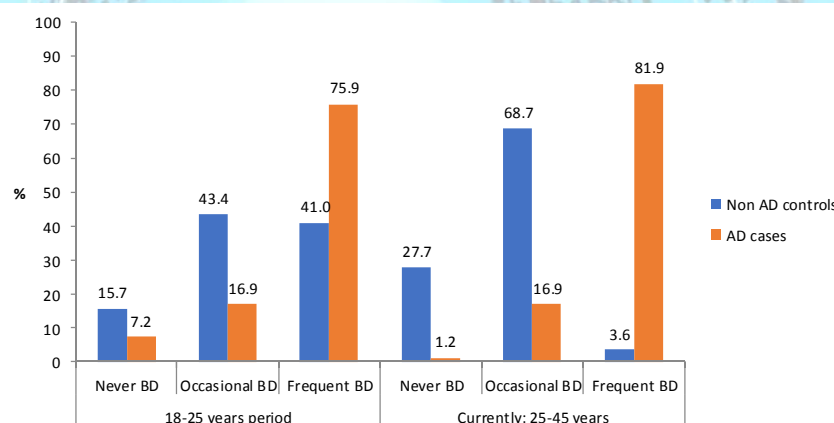
Photos de microscopie confocale montrant la présence du neuropeptide 26RFa (marquage vert) dans les cellules β produisant l'insuline (marquage rouge) dans un îlot pancréatique humain

■ **Schmidt E., Kasperkiewicz M. and Joly P.** *Pemphigus*. Dans cet article de revue paru dans *Lancet*, 2019, 394:882-894 (PMID: 31498102), le Pr **Pascal Joly** (Directeur du Centre National de Référence des maladies auto-immunes cutanées bulleuses, membre de l'Inserm U1234, PANTHER dirigée par le Pr **Olivier Boyer**) fait le point sur l'ensemble des éléments physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques du pemphigus. Il s'agit d'une maladie auto-immune rare et grave médiée par des auto-anticorps pathogènes principalement dirigés contre deux protéines d'adhésion desmosomale, la desmoglérine (Dsg) 1 et Dsg3, présentes dans la peau et les muqueuses. Ces autoanticorps induisent une dissociation des kératinocytes par un processus appelé acantholyse. Le pemphigus est diagnostiqué par la mise en évidence de dépôts d'IgG ou de complément par immunofluorescence directe d'une biopsie périlésionnelle, les anticorps circulants étant eux détectés par ELISA. Les corticostéroïdes sont le pilier du traitement. Ils ont été récemment complétés par le rituximab (anticorps anti-CD20) qui induit une rémission complète chez 90% des patients, réduisant considérablement la quantité totale de corticostéroïdes et divisant par deux le nombre d'événements indésirables.



Immunofluorescence directe en zone périlésionnelle montrant un dépôt intercellulaire d'IgG dans l'épiderme

■ **Tavolacci M.P., Berthon Q., Cerasuolo D., Déchelotte P., Ladner J. and Baguet A.** *Does binge drinking between the age of 18 and 25 years predict alcohol dependence in adulthood? A retrospective case-control study in France*. Dans cet article publié dans le *BMJ Open* (9:e026375, 2019), le Centre d'Investigation Clinique 1404 (Dr **Marie-Pierre Tavolacci**), le Département d'Epidémiologie et de Promotion de la Santé (Dr **Joël Ladner**), le Service d'Addictologie (Dr **Alexandre Baguet**) du CHU de Rouen et l'INSERM 1073 (Pr **Pierre Déchelotte**) ont mis en évidence qu'une pratique fréquente du binge drinking (consommation de plus de 50g d'alcool en peu de temps) entre 18 et 25 ans multiplie par 3 le risque de survenue d'une dépendance à l'alcool entre 25 et 45 ans. Chez les jeunes, des actions de prévention du binge drinking doivent donc être mises en œuvre, non seulement pour éviter les conséquences immédiates, comme les accidents ou les comas éthyliques, mais aussi pour une prévention d'un risque de dépendance à l'alcool à plus long terme.



Prévalence du binge drinking entre 18 et 25 ans et entre 25 et 45 ans chez les alcoolo dépendants (cas) et les non alcoolo dépendants (témoins)