

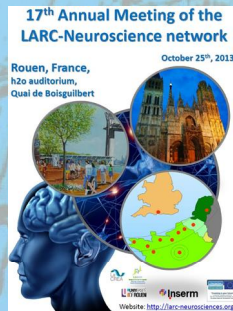


La Lettre de l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Haute-Normandie

Novembre 2013

17^{ème} Journée Scientifique du réseau LARC-Neurosciences

■ La 17^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences du Nord-Ouest (réseau LARC-Neurosciences), organisée par les Drs **David Vaudry** (Inserm U982) et **Serguei Fetissov** (Inserm U1073) s'est déroulée le 25 octobre 2013 à Rouen. Le colloque a réuni 178 personnes de 9 nationalités différentes. Le Pr **Denis Burdakov** (MRC National Institute for Medical Research, London, UK) a présenté une conférence intitulée « *Peptidergic neurons and brain state control* », le Pr **Henry Markram** (Brain Mind Institute Lausanne, Suisse) a présenté une conférence intitulée « *The Human Brain Project* » et le Pr **Stuart Allan** (Université de Manchester, United Kingdom) a présenté une conférence intitulée « *Inflammation and stroke: it's not all in the brain* ». Dix communications orales et 73 communications affichées ont également été présentées par des doctorants et des jeunes chercheurs issus des laboratoires du réseau. Deux prix pour les meilleures communications orales ont été décernés à Monsieur **Benjamin Ménard** (ISTCT UMR 6301, Caen) « *Intravital two-photon laser scanning microscopy study of the neurovascular unit in the marmoset* » et à Mademoiselle **Melissa Batson** (Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas) « *Cerebellar imaging at 7 Tesla* ». Deux prix pour les meilleures communications affichées ont été décernés à Mesdemoiselles **Charlotte Vanacker** (Inserm U837, Lille) « *Neuro-pilin-1 expression in GnRH neurons is required for the normal onset of puberty* » et **Coralie Brifault** (Inserm U982, Rouen) « *Delayed PACAP delivery after brain ischemia improves functional recovery by inducing microglial response to a M2 phenotype* »



Vaccin MenBvac®

■ **Méningocoque B:14 :P1.7,16 : bénéfices du vaccin norvégien MenBvac® appliqué dans la région, les études étant en faveur d'un effet "troupeau"**

Les autorités de santé viennent de décider l'arrêt progressif de la vaccination par MenBvac® (vaccin norvégien dirigé contre le méningocoque B:14 :P1.7,16) appliquée en Seine-Maritime depuis 2006. En effet, le phénomène épidémique sévissant dans la région depuis 2003 est désormais bien contrôlé, hormis dans une petite zone dite résiduelle de quelques cantons maritimes aux confins de la Seine-Maritime et de la Somme (où la vaccination se poursuit activement).

Au plus fort de l'hyperendémie, une étude analysant les facteurs de risque du portage pharyngé du méningocoque avait été menée dans la zone de Dieppe, épiscentre du phénomène. Par ailleurs, l'immunité induite par le vaccin norvégien a été étudiée auprès de deux populations, à Dieppe et à Neufchâtel-en-Bray. Ces travaux financés par le Ministère de Santé au titre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et de la gestion des urgences sanitaires ont donné lieu successivement à quatre publications scientifiques. Réalisées en collaboration avec l'Institut Pasteur et d'autres partenaires, ces articles soulignent l'efficacité vaccinale non seulement en terme d'immunité et de contrôle de l'épidémie, mais également en terme d'action sur le portage pharyngé. Ceci suggère un effet "troupeau", comme cela a déjà été démontré pour d'autres vaccins : le MenBvac® protège non seulement ceux l'ayant reçu mais contribuerait aussi à une moindre circulation du germe dans la population.

L'analyse des souches bactériennes ainsi que des bases de données se poursuit afin d'explorer d'autres aspects spécifiques non encore publiés.

➡ *Lancet Infect. Dis.* (11:455-463, 2011). *From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak.* Caron F., du Châtelet I.P., Leroy J.P., Ruckly C., Blanchard M., Bohic N., Massy N., Morer I., Floret D., Delbos V., Hong E., Révillion M., Berthelot G., Lemée L., Deghmane A.E., Bénichou J., Lévy-Bruhl D. and Taha M.K.

➡ *Vaccine* (30:5059-5062, 2012). *Evolution of immune response against Neisseria meningitidis B:14:P1.7,16 before and after the outer membrane vesicle vaccine MenBvac.* Caron F., Delbos V., Houivet E., Deghmane A.E., Leroy J.P., Hong E., Bénichou J. and Taha M.K.

➡ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2013 Epub 2003 Jun 2). *Meningococcal carriage during a clonal meningococcal B outbreak in France.* Delbos V., Lemée L., Bénichou J., Berthelot G., Taha M.K., Caron F.; on behalf of the B14 STOP study group

➡ *Vaccine* (31:4416-4420, 2013). *Impact of MenBvac, an outer membrane vesicle (OMV) vaccine, on the meningococcal carriage.* Delbos V., Lemée L., Bénichou J., Berthelot G., Deghmane A.E., Leroy J.P., Houivet E., Hong E., Taha M.K., Caron F.; B14 STOP study group.

Thèses

■ Mademoiselle **Coralie Brifault** (Inserm U982) soutiendra le 20 novembre 2013 une Thèse d'Université intitulée « *Impact de l'apport ciblé et différé du neuropeptide PACAP dans un modèle murin d'ischémie cérébrale. L'immunomodulation clé de la restauration fonctionnelle ?* ».

Publications

■ Grumolato L., Liu G., Harekaki T., Mungamuri S.K., Mong P., Akiri G., Lopez-Bergami P., Arita A., Anouar Y., Mlodzik M., Ronai Z.A., Brody J., Weinstein D.C. and Aaronson S.A. *β -Catenin-Independent Activation of TCF1/LEF1 in Human Hematopoietic Tumor Cells through Interaction with ATF2 Transcription Factors*. *PLoS Genet* (9: e1003603, 2013). Lors de l'activation de la voie de signalisation Wnt, la β -caténine est stabilisée et transportée dans le noyau, où elle contrôle l'expression de gènes cibles via l'interaction avec les facteurs de transcription de type TCF/LEF. Dans cet article, les chercheurs de l'Icahn School of Medicine at Mount Sinai à New York (USA) et de l'Unité Inserm 982 (Directeur **Youssef Anouar**) montrent que TCF1 et LEF1, généralement considérés comme des répresseurs de la voie Wnt, peuvent être stimulés de façon indépendante de la β -caténine grâce à l'interaction avec les protéines de la famille ATF2. Dans certaines cellules tumorales hématopoïétiques, ce nouveau mécanisme permet le contrôle de l'expression de gènes cibles de la voie Wnt, ainsi que de la prolifération cellulaire. Cette étude, qui a fait l'objet d'une Perspective dans le même numéro de *PLoS Genetics*, pourrait permettre non seulement d'expliquer certains résultats apparemment contradictoires de la littérature concernant le rôle de la voie Wnt dans le développement et le maintien du système hématopoïétique, mais également d'identifier une nouvelle cible potentielle pour le traitement de certaines néoplasies.

■ **Pierry C., Couve-Bonnaire S., Guilhaudis L., Neveu C., Marotte A., Lefranc B., Cahard D., Segalas-Milazzo I., Leprince J. and Pannecouque X.** *Fluorinated pseudopeptide analogues of the neuropeptide 26Rfa: synthesis, biological, and structural studies*. Dans cet article publié dans *ChemBioChem* (14:1620-1633, 2013), une série de pseudodipeptides, dans lesquels le motif fluorooléfine est utilisé comme mème de la liaison peptidique, a été synthétisée par l'Equipe Fluor du laboratoire COBRA. Ces molécules ont ensuite été incorporées au sein de l'heptapeptide C-terminal du neuropeptide 26Rfa dans l'Inserm U982. L'effet de ces analogues fluorés originaux sur la mobilisation du calcium cytosolique dans une lignée cellulaire CHO transfectée par le récepteur du 26Rfa a été mesuré et les résultats obtenus, qui sont fonction de la position de la fluorooléfine dans l'heptapeptide, ont été corrélés avec une étude conformationnelle complète réalisée au sein de l'Equipe d'Analyse du laboratoire COBRA. Les pseudoheptapeptides fluorés ont été soumis à des études de dégradation enzymatique et ont tous montré une plus grande stabilité dans le sérum humain que l'heptapeptide de référence. Cette étude pluridisciplinaire a permis de mettre en évidence les avantages et inconvénients du motif fluoroalcène comme mème de la liaison peptidique.

■ **Prévost G., Arabo A., Jian L., Quelennec E., Cartier D., Hassan S., Falluel-Morel A., Tanguy Y., Gargani S., Lihmann I., Kerr-Conte J., Lefebvre H., Pattou F. and Anouar Y.** *The PACAP-Regulated gene selenoprotein T is abundantly expressed in mouse and human β -cells and its targeted inactivation impairs glucose tolerance*. Dans cet article publié dans *Endocrinology* (154:3796-3806, 2013), les chercheurs de l'Unité Inserm U982 dirigée par le Dr **Youssef Anouar**, en collaboration avec ceux de l'Unité Inserm U859, Université de Lille dirigée par le Pr **François Pattou**, ont montré, pour la première fois, l'implication de la sélénoprotéine T (SelT) dans la production et la sécrétion d'insuline. En effet, après avoir décrit l'expression de la SelT dans le tissu pancréatique endocrine humain et murin, les auteurs ont établi une lignée de souris transgéniques invalidées pour la SelT spécifiquement dans les cellules β de Langerhans. Les souris transgéniques SelT-/- présentent un phénotype de type prédiabète en lien avec des anomalies morphologiques des îlots pancréatiques et une diminution significative de la production et de la sécrétion de l'insuline. Des études complémentaires sont en cours afin de déterminer précisément les mécanismes moléculaires impliqués dans les anomalies métaboliques constatées et le rôle potentiel de la SelT dans la physiopathologie du diabète.

Distinctions

■ **Monsieur Zakariae Bram** (Inserm U982) a obtenu le prix du meilleur poster intitulé « Boucle de régulation sérotoninergique anormale dans la physiopathologie du syndrome de Cushing associé à la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales » lors du 39^{ème} Colloque de la Société de Neuroendocrinologie qui s'est tenu à Fès (Maroc) du 25 au 27 septembre 2013.

■ **Monsieur Matthieu Castex** (Inserm U982) a obtenu le prix du meilleur poster intitulé « Mise en évidence du rôle de la sélénoprotéine T lors du développement cérébral et de la mise en place des réseaux cognitifs chez la souris » lors du 39^{ème} Colloque de la Société de Neuroendocrinologie qui s'est tenu à Fès (Maroc) du 25 au 27 septembre 2013.

Réunions IRIB



■ La prochaine réunion scientifique de l'IRIB aura lieu le jeudi 28 novembre 2013, à 17 h, dans l'Amphithéâtre Velours, Bâtiment Stewart (Rouen). L'équipe de **Nathalie Rives** (EA 4308) présentera ses travaux sur : « De la cellule germinale souche au spermatozoïde : quel chemin parcouru ? ».

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)