

## Bourse

■ Le Dr **Chloé Melchior** (UMR 1073 et Service de Gastroentérologie) a reçu la bourse recherche 2020 de l'United European Gastroenterology (UEG) pour passer une année dans le service de Médecine Interne & de Nutrition Clinique à l'Université Sahlgrenska à Göteborg en Suède. Sous la responsabilité du Pr

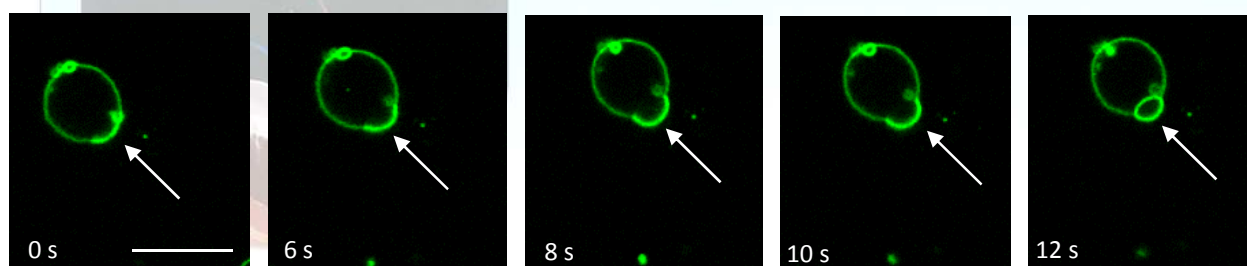


**Magnus Simrén**, elle mènera son projet de recherche

intitulé « *Une nouvelle capsule de détection de la production des gaz intestinaux, afin d'étudier le lien entre les symptômes digestifs induits par la prise de fructanes et le microbiote intestinal, chez les patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable* ».

## Publications

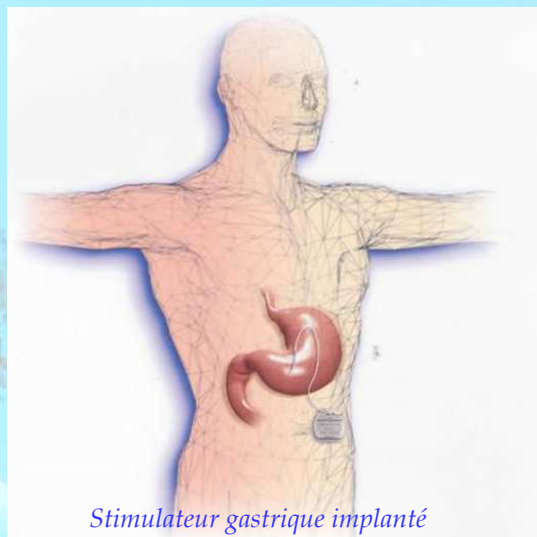
■ **Carmon O.\***, **Laguerre F.\***, **Riachy L.\***, **Delestre-Delacour C.**, **Wang Q.**, **Tanguy E.**, **Jeandel L.**, **Cartier D.**, **Thahouly T.**, **Haeblerlé A.M.**, **Fouillen L.**, **Rezazgui O.**, **Schapman D.**, **Haefelé A.**, **Goumon Y.**, **Galas L.**, **Renard P.Y.**, **Alexandre S.**, **Vitale N.**, **Anouar Y.** and **Montero-Hadjadje M.** *Chromogranin A preferential interaction with Golgi phosphatidic acid induces membrane deformation and contributes to secretory granule biogenesis.* Dans cet article publié dans *The FASEB Journal* (34: 6769-6790, 2020; doi.org/10.1096/fj.202000074R, \*equal contribution), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (directeur : **Youssef Anouar**), associés à l'INCI UPR 3212 CNRS à Strasbourg et aux Unités PBS et COBRA du CNRS à Rouen, mettent en évidence l'implication de l'interaction entre la protéine soluble chromogranine A (CgA) et un phospholipide de la membrane golgienne, l'acide phosphatidique (PA), dans la formation des granules de sécrétion, organites clés de la sécrétion hormonale dans les cellules neuroendocrines. En effet, après identification des espèces de PA présentes à la membrane golgienne et granulaire, les auteurs montrent que la CgA interagit spécifiquement avec ces espèces et entraîne une réorganisation et une déformation de la membrane de liposomes dans lesquels ces espèces de PA sont insérées. Les auteurs ont ensuite identifié in silico un domaine potentiel d'interaction avec le PA au sein de la CgA, dont l'ablation a entraîné une altération de la biogenèse des granules de sécrétion dans les cellules neuroendocrines, phénotype reproduit par l'inhibition génétique et pharmacologique de la phospholipase D, enzyme impliquée dans la synthèse du PA. Ainsi, cette étude montre pour la première fois que la CgA possède un rôle pivot dans la sécrétion hormonale en régulant non seulement l'adressage des neurohormones mais également l'initiation de la biogenèse des granules de sécrétion via son interaction avec le PA au sein des cellules neuroendocrines. L'identification de l'acide phosphatidique membranaire en tant que partenaire direct de la CgA ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des pathologies liées à une dérégulation de la neurosécrétion. Ces travaux ont été financés par la FRM, l'ANR, la Région Normandie et le FEDER, et ont été en partie réalisés dans le cadre de la thèse de **Fanny Laguerre** soutenue par une allocation régionale.



Time-lapse en microscopie confocale de la CgA provoquant la réorganisation et déformation de la membrane (flèche) d'un liposome géant contenant le PA 36 :1. Barre d'échelle : 30  $\mu$ m.

■ **Ducrotte P., Coffin B., Bonaz B., Fontaine P., Des Varannes S.B., Zerbib F., Caiazzo R., Charles Grimaud J., Mion F., Hadjadj S., Elie Valensi P., Vuitton L., Charpentier G., Ropert A., Altwegg R., Poudroux P., Dorval E., Dapoigny M., Duboc H., Yves Benhamou P., Schmidt A., Donnadiou N., Gourcerol G. and Guerci B.** *ENTERRA research Group. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Cross-Over Trial.* *Gastroenterology* (2019 Oct 21. pii: S0016-5085(19)41463-7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.018).

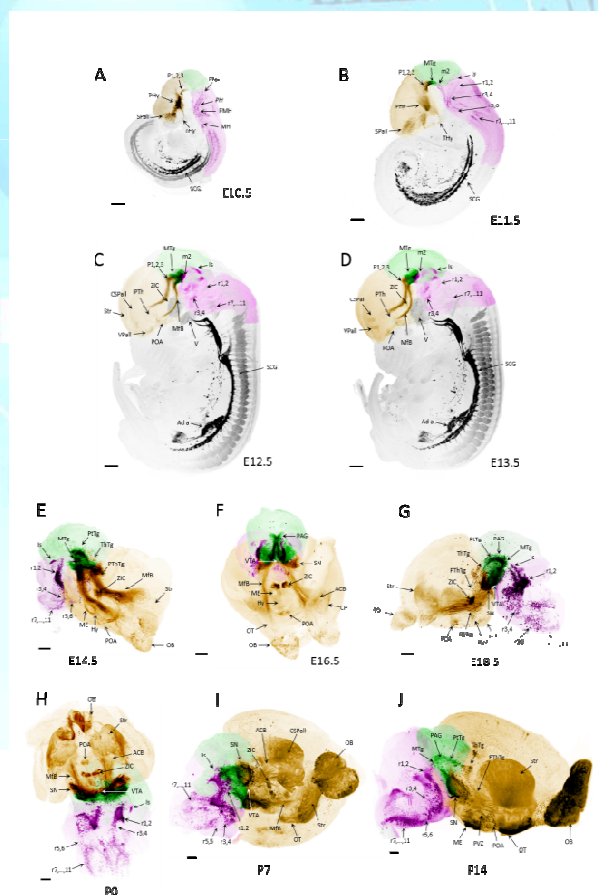
La prestigieuse revue internationale *Gastroenterology* vient de publier les résultats d'une étude clinique signée par les Prs **Ducrotté** (†) et **Gourcerol** (UMR Inserm 1073 & CIC Inserm 1404), ayant réuni 19 centres et pilotée par le CHU de Rouen. Les auteurs de ce travail ont démontré pour la première fois que l'implantation d'un pace-maker gastrique permettait de diminuer la fréquence des vomissements chez des malades (dont la moitié était diabétique) souffrant de vomissements chroniques et réfractaires au traitement médical. Les vomissements chroniques peuvent toucher près de 2% de la population générale et surviennent le plus souvent dans le cadre d'un trouble de la motricité gastrique. Ces vomissements s'accompagnent souvent d'une altération nutritionnelle, et les médicaments actuellement disponibles en France sont malheureusement partiellement efficaces. Cette étude ouvre donc de nouvelles perspectives et un espoir thérapeutique chez des malades pour lesquels il n'existait jusqu'à présent pas de solution alternative à part la nutrition entérale voire parentérale.



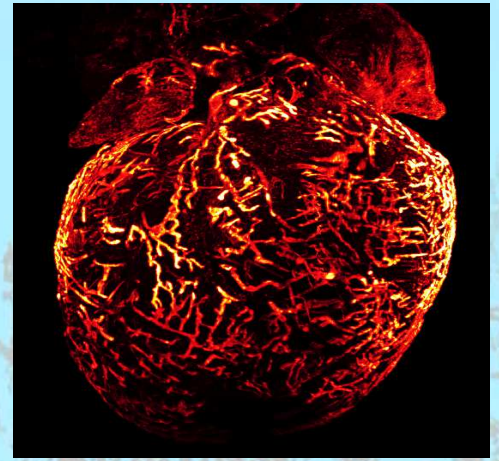
Stimulateur gastrique implanté

■ **Godefroy D., Boukhar L., Dubessy C., Montero-Hadjadje, Yon L., Eiden L.E. and Anouar Y.** *Three-dimensional mapping of tyrosine hydroxylase in the transparent brain and adrenal of prenatal and pre-weaning mice.* *Comprehensive methodological flowchart and quantitative aspects of 3D mapping.* Dans cet article publié dans *J. Neurosci. Methods* (2020, Feb 5:335:108596. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108596. PMID:32035089), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (directeur : **Youssef Anouar**), en collaboration avec une équipe du National Institute of Mental Health (Bethesda, USA), décrivent des procédures à suivre pour établir une cartographie tridimensionnelle de la mise en place du système tyrosine hydroxylase chez la souris. Cette approche permet de décrire le développement d'un système de neurotransmission, et d'obtenir des données quantitatives tels que le volume, le nombre des neurones ou encore la longueur des tractus durant le développement cérébral. La connaissance du développement du système catécholaminergique produisant la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline est de toute première importance pour la communauté scientifique internationale.

*Cartographie tridimensionnelle du développement du système tyrosine hydroxylase dans le modèle C57Bl/6 du stade E10.5 au stade P14*

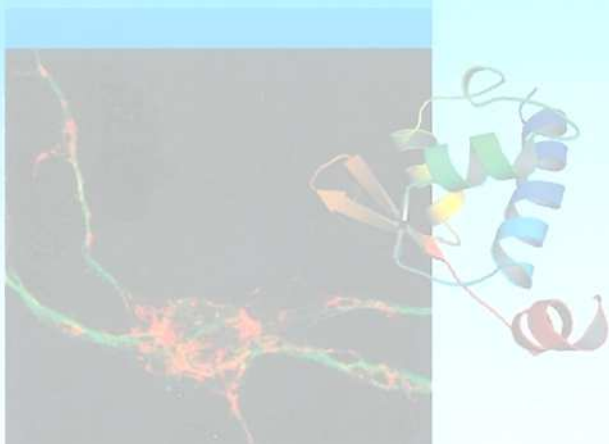


■ **Houssari M., Dumesnil A., Tardif V., Kivela R., Pizzinat N., Boukhalifa I., Godefroy D., Schapman D., Hemanthakumar K.A., Bizou M., Henry J.P., Renet S., Riou G., Rondeaux J., Anouar Y., Adriouch S., Fraineau S., Alitalo K., Richard V., Mulder P. and Brakenhielm E.** *Lymphatic and immune cell cross-talk regulates cardiac recovery after experimental myocardial infarction.* Dans cet article publié dans le journal *Atherosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology (ATVB)* (DOI:10.1161/ATVBAHA.120.314370), les chercheurs de l'UMR U1096 EnVI, en collaboration avec des collègues de l'UMR 1239 DC2N, de l'UMR 1234 PANTHER, et de la plateforme PRIMACEN, ainsi que des chercheurs travaillant à Toulouse et en Finlande, démontrent les interactions entre les cellules immunitaires et le réseau lymphatique au niveau cardiaque. Cette étude représente la suite d'une étude princeps du laboratoire publiée en 2016 démontrant l'effet bénéfique de la stimulation de la croissance des vaisseaux lymphatiques dans le cœur après un infarctus du myocarde (**Henri et al.**, PMID26933083). Il est connu que les lymphocytes T ont des effets néfastes sur le cœur après un infarctus du myocarde. Dans cette nouvelle étude, l'équipe a montré que ces lymphocytes T CD4+ et CD8+ inhibent fortement la croissance des vaisseaux lymphatiques. Cette réduction de la densité lymphatique contribue à prolonger la réponse inflammatoire dans le cœur, car les vaisseaux lymphatiques sont essentiels pour l'élimination des cellules immunitaires de type lymphocytes et cellules dendritiques infiltrant le tissu. De plus, l'équipe a montré pour la première fois qu'une thérapie génique, avec un vecteur AAV9 exprimant le VEGF-C<sub>156S</sub>, permet d'améliorer la croissance lymphatique et de limiter ainsi l'inflammation et la dysfonction cardiaque après un infarctus. Cette étude a nécessité la mise en œuvre d'approches d'imagerie par feuille de lumière (**D. Godefroy**, UMR1239) et confocale (**D. Schapman**, PRIMACEN) des lymphatiques dans des cœurs transparisés par iDISCO+, ainsi que de la cytométrie en flux (**S. Adriouch, G. Riou**, UMR 1234), démontrant la force et la richesse des réseaux collaboratifs régionaux et en particulier l'intérêt pour des études interdisciplinaires, comme ici la cardio-immunologie. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la thèse de **M. Houssari**.



*Imagerie par feuille de lumière (ultramicroscope II) des lymphatiques LYVE1+ chez une souris saine*

## RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE EN 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)

