

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

Mai 2021

N° 77



Subvention

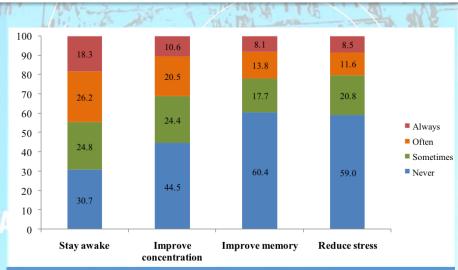


■ Dans le cadre de l'appel à Manifestation d'intérêt RIN Recherche 2020, un financement FEDER a été attribué par la Région Normandie au projet EMERGENT du Dr Oana Chever, Maître de Conférences dans l'équipe Astrocyte et Niche Vasculaire

(Chef d'équipe : **Hélène Castel**) du laboratoire DC2N, Inserm U1239 (Directeur : **Youssef Anouar**), intitulé « *Régulation de l'invasion gliomale dans la substance* blanche par l'activité axonale ». Montant de la subvention : 146 000 euros.

Publications

■ Brumboiu I., Porrovecchio A., Peze T., Hurdiel R., Cazacu I., Mogosan C., Ladner J. and Tavolacci M.-P. Neuroenhancement in french and romanian university students, motivations and associated factors. Dans cet article publié dans International Journal of Environmental Research and Public Health (doi.org/10.3390/ijerph18083880), les Drs Marie-Pierre Tavolacci et Joël Ladner (UMR 1073 ; Directeur Pr Pierre Déchelotte), en collaboration avec l'EA7369 de l'Université du Littoral Côte d'Opale (Dunkerque) et l'Université de Cluj-Napoca (Roumanie) se sont intéressés aux substances utilisées par les étudiants pour une amélioration de leur performance académique. Chez les 1100 étudiants inclus, l'utilisation (au moins une fois) de methylphenidate, modafinil ou beta-

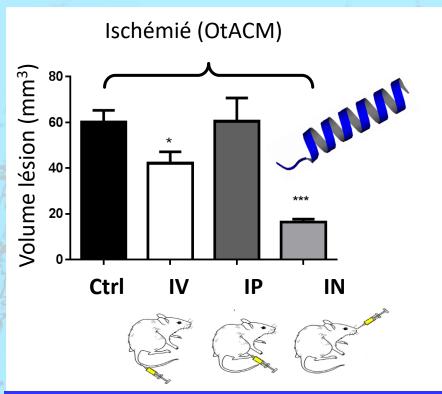


Motivations au dopage académique chez les utilisateurs (étudiants de Rouen, ULCO et Cluj-Napoca, Roumanie)

bloquant concernait 2.2% des étudiants ; de cannabis, cocaïne, alcool ou amphétamines : 4.3% et de boissons énergisantes, comprimés de caféine ou vitamines : 55.0%. Ces consommations étaient plus fréquentes chez les étudiants roumains que chez les étudiants français et associées à un risque plus élevé de binge drinking et de tabagisme. Un tiers des étudiants estimaient que cette consommation avait contribué à améliorer leur performance académique avec cependant près d'un étudiant sur cinq qui avait ressenti des effets indésirables (troubles du sommeil, palpitation...). Il apparaît donc important de développer le dépistage et la prévention du mésusage de ces produits utilisés dans un but d'amélioration des performances académiques, ceci afin de réduire leur utilisation et leurs conséquences sur la santé chez les étudiants.

■ Cherait A., Maucotel J., Lefranc B., Leprince J. and Vaudry D. Intranasal administration of PACAP is an efficient delivery route to reduce infarct volume and promote functional recovery after transient and permanent middle cerebral artery occlusion. Dans cet article paru dans Frontiers in Endocrinology (doi.org/10.3389/fendo.2020.585082), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur Dr Youssef Anouar) montrent qu'une administration intranasale de PACAP chez la souris est très efficace pour réduire le volume d'infarct lorsqu'administré jusqu'à 6 h après ischémie cérébrale. Cet effet protecteur d'une administration retardée de PACAP s'accompagne d'une récupération fonctionnelle toujours bien présente 8 jours après l'accident vasculaire cérébral. Une analyse transcriptomique associée à ce travail montre qu'un des points fort du PACAP est probablement sa capacité à

premièrement réduire la mort des cellules neuronales dans la phase aiguë de l'AVC, puis ensuite à modifier durablement la réponse inflammatoire vers un phénotype protecteur et enfin à favoriser pendant la phase chronique de l'AVC la libération de facteurs neurotrophiques capables de stimuler la plasticité neuronale par voie de conséquence favoriser la récupération fonctionnelle.



Le PACAP administré par voie intranasale (IN) est beaucoup plus efficace que le PACAP administré par voie intraveineuse (IV) à réduire le volume de lésion après ischémie cérébrale.

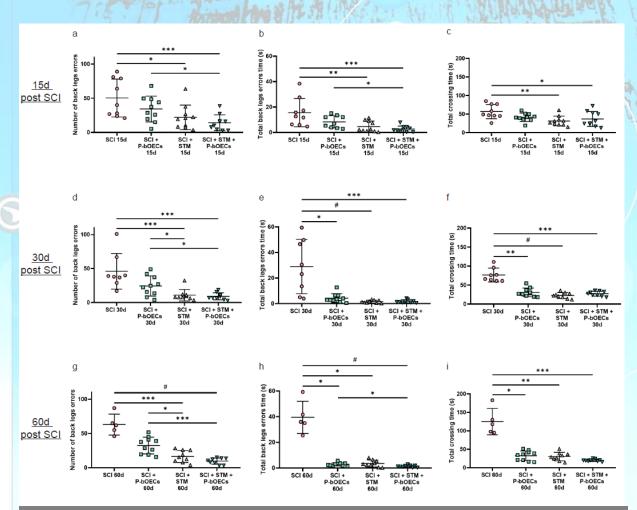
Cordel N., Derambure C., Coutant X., Jullien D., Debarbieux Chosidow O., Meyer A., Bessis D., Joly P., Mathian A., Levesque H., Sabourin J.C., Tournier I. and Boyer O. TRIM33 gene somatic mutations identified by next generation sequencing in neoplasms of patients with anti-TIF1y positive cancerassociated dermatomyositis. Dans cet article publié dans Rheumatology (PMID: 33764396, 2021), les Drs Nadège Cordel et Olivier Boyer (Unité Inserm U1234), en collaboration avec l'équipe de génétique moléculaire (Unité Inserm U1245) et la tumorothèque de Rouen, décrivent l'existence de mutations acquises dans les tumeurs de patients atteints de dermatomyosite. Cette maladie autoimmune est fréquemment associée à un risque néoplasique. La question se pose donc de savoir si le terrain auto-immun favorise la survenue de

Genomic position ^a	cDNA nomenclature ^b	Protein nomenclature ^b	Variant location in TRIM33	VAF (%)
g.115053676C>T	c.22G>A	p.(Gly8Ser)	Exon 1	5.5
g.115053660C>T	c.38G>A	p.(Gly13Asp)	Exon 1	6
g.114948350G>A	c.2450C>T	p.(Pro817Leu)	Exon 15	7
g.114948160A>T	c.2640T>A	p.(Asn880Lys)	Exon 15	6

Mutations somatiques du gène TRIM33 codant pour la protéine TIF1γ trouvées dans la tumeur mammaire (adénocarcinome) d'une patiente atteinte de dermatomyosite avec auto-anticorps anti-TIF1γ

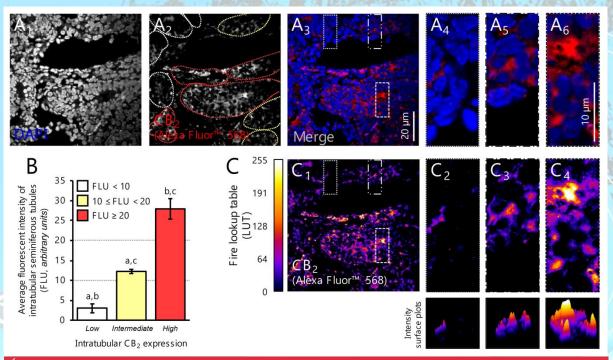
cancer ou si la tumeur est susceptible de déclencher l'auto-immunité. Dans une série de tumeurs recueillies de façon multicentrique chez des patients atteints de dermatomyosite chez qui un autoantigène connu (TIF1 γ), les auteurs ont mis en évidence l'existence de 14 nouvelles mutations somatiques. Ainsi, par les modifications de séquence protéique qu'elles induisent, ces mutations pourraient être à l'origine de néo-autoantigènes immunogènes favorisant la rupture de tolérance immunologique vis-à-vis de TIF1 γ et la survenue de la dermatomyosite.

■ Delarue Q., Robac A., Massardier R., Marie J.P and Guérout N. Comparison of the effects of two therapeutic strategies based on olfactory ensheathing cells transplantation and repetitive magnetic stimulation after spinal cord injury in female mice. Dans cet article publié dans Journal of Neuroscience Research (DOI: 10.1002/jnr.24836), les chercheurs de l'EA 3830 GRHV (directeur : Pr Jean-Paul Marie), en collaboration avec la plateforme SCAC, ont évalué et comparé, les effets de la stimulation magnétique répétitive et de la transplantation de cellules gliales olfactives (CGO) sur la modulation de la cicatrice et la récupération fonctionnelle chez des souris après lésion de la moelle épinière (SCI). Notamment, les chercheurs rapportent que la stimulation magnétique permet de moduler la cicatrice médullaire qui se met en place après SCI. Cet effet sur la cicatrice est moins présent chez les animaux qui avaient reçu des transplantations de CGO. Les résultats démontrent également que ces deux thérapies permettent de réduire l'infiltration de cellules inflammatoires au site lésionnel et que ces deux traitements permettent d'induire une récupération fonctionnelle. Enfin, l'association de ces deux thérapies ne montrait pas de bénéfice par rapport à la stimulation seule aussi bien au niveau tissulaire que fonctionnel. Les recherches futures s'attèleront à mettre en évidence les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des effets de ces deux thérapies. La bonne réalisation de ces futures expérimentations sera notamment permise par le soutien à la fois du Fonds de Dotation Neuroglia, de l'ADIR et de l'Institut de Recherche sur la Moelle et l'Encéphale (IRME) qui ont accepté de financer pour partie ces recherches. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la thèse de Quentin Delarue, titulaire d'une allocation établissement EdNBISE et des Masters d'Amandine Robac et de Romane Massardier.



La transplantation de cellules gliales olfactives et la stimulation magnétique répétitive induisent une récupération fonctionnelle chez la souris après lésion médullaire (SCI). Quantification des paramètres mesurés au locotronic (a-c) 15 jours, (d-f) 30 jours et (g-i) 60 jours après SCI. Les paramètres mesurés sont le nombre d'erreurs de pattes arrière (a, d and g), le temps total d'erreurs de pattes arrière (b, e and h) et le temps de traversée (c, f and i).

Dumont L., Rives-Feraille A., Delessard M., Saulnier J., Rondanino C. and Rives N. Activation of the cannabinoid receptor type 2 by the agonist JWH133 promotes the first wave of in vitro spermatogenesis. Dans cet article publié dans Andrology (doi: 10.1111/andr.12928), les chercheurs de l'EA 4308 (Directeur Pr Nathalie Rives) mettent en évidence, dans le modèle murin, l'importance du récepteur aux cannabinoïdes de type 2 (CB₂) pour son rôle dans l'entrée méiotique des cellules germinales mâles. Le CB₂ a été détecté au niveau de la membrane plasmique des cellules germinales et un achèvement de la spermatogenèse a été obtenu *in vitro*. Une augmentation du nombre de spermatocytes zygotène I a été observée 24 h après l'activation du CB₂ (via l'utilisation de l'agoniste JWH133 à 1 μM). Après 30 jours de culture, l'équipe a montré (i) un enrichissement des cellules germinales haploïdes détectées en cytométrie en flux, (ii) une réduction de la zone nécrotique observée lors de la culture et (iii) une augmentation de la densité des cellules germinales post-méiotiques. L'activation de CB₂ améliore l'entrée en méiose in vitro ainsi que la différenciation des spermatogonies, mimant ainsi la transition méiotique physiologique.

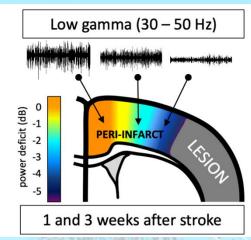


Évaluation de l'expression par immunofluorescence de CB_2 sur des explants testiculaires. La présence de CB_2 (signal rouge, $\mathbf{A_2}$) a été évaluée. Une contre-coloration avec du DAPI (signal bleu, $\mathbf{A_1}$) permet de visualiser les noyaux cellulaires. Des agrandissements montrent les tubes séminifères présentant une expression faible ($\mathbf{A_4}$), intermédiaire ($\mathbf{A_5}$) et élevée ($\mathbf{A_6}$) de CB_2 . L'intensité de fluorescence moyenne de CB_2 des tubes séminifères discrimine trois catégories principales : faible (FLU < 10), intermédiaire ($10 \le FLU < 20$) et élevée (FLU ≥ 20) (\mathbf{B}). Les lettres a, b et c représentent une différence statistiquement significative entre l'intensité de fluorescence moyenne faible et intermédiaire, faible et élevée et intermédiaire et élevée des tubules séminifères. Pour faciliter la comparaison visuelle des échantillons, des tracés de surface d'intensité ont été rendus à partir des images présentées ($\mathbf{C_{1-4}}$).



Hazime M., Alasoadura M., Lamtahri R., Quilichini P., Leprince J., Vaudry D. and Chuquet J. Prolonged deficit of low gamma oscillations in the peri-infarct cortex of mice after stroke. Dans cet article publie dans

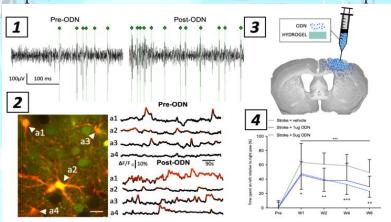
Experimental Neurology (Vol. 341, July 2021), les chercheurs de l'Unité Inserm U1239 (Directeur Dr Youssef Anouar) décrivent l'évolution de l'activité oscillatoire du cortex péri-infarci au cours des semaines qui suivent une ischémie cérébrale chez la souris (modèle d'AVC). Les enregistrements électrophysiologiques in vivo montrent que les ondes gamma (30-50 Hz) sont spécifiquement et durablement déprimées aux abords de la lésion, précisément là où le potentiel de réorganisation synaptique est le plus important. Ce rythme gamma permet d'entraîner et de synchroniser les neurones d'une même assemblée et ainsi d'optimiser la plasticité synaptique, c'est-à-dire la capacité à établir de nouveaux circuits neuronaux. Cette observation soutient donc l'idée que des stimulations corticales visant à corriger cette anomalie oscillatoire devraient permettre d'amplifier la récupération fonctionnelle post-AVC. Ce



travail constitue une partie de la thèse du Dr **Mahmoud Hazime** réalisée sous la direction des Drs **Julien Chuquet** et **David Vaudry** et a été soutenu en partie par un financement de la Fondation pour la Recherche sur les AVC sous l'égide de la Fondation pour la Recherche Médicale.

■ Lamtahri R., Hazime M., Gowing E.K., Nagaraja R.Y., Maucotel J., Alasoadura M., Quilichini P., Lehongre K., Lefranc B., Gach-Janczak K., Marcher A.B., Mandrup S., Vaudry D., Clarkson A.N., Leprince J. and Chuquet J. The gliopeptide ODN, a ligand for the benzodiazepine site of GABA_A receptors, boosts functional recovery after stroke. Après un AVC, la récupération des fonctions perdues est sous le contrôle de nombreux facteurs qui

vont moduler positivement ou négativement la mise en place de nouveaux circuits neuronaux. L'établissement de nouvelles connexions cérébrales est très dépendant du niveau d'excitabilité des neurones et d'un rapport optimal entre excitation et inhibition. Or, dans les territoires adjacents à la lésion cérébrale, l'inhibition GABAergique tonique est excessive. Dans cet article publie dans The Journal of Neuroscience (sous presse, preprint bioRxiv doi.org/10.1101/2020.03.05.977934), les chercheurs de l'Unité Inserm U1239 (Directeur Dr Youssef Anouar) démontrent qu'un peptide astrocytaire, modulateur allostérique négatif récepteur GABAA, peut être utilisé pour corriger l'inhibition tonique et l'excitabilité neuronale. Dans deux modèles d'AVC chez la souris, réalisés dans deux laboratoires (Rouen et Dunedin, NZ), l'ODN améliore les performances sensori-motrices des souris s'il est administré après la phase aiguë (>J3). Ce travail impliquant 5 laboratoires constitue l'essentiel de la thèse du Dr Rhita Lamtahri réalisée sous la direction des Drs Julien Chuquet et Jérôme Leprince et a été soutenu en partie par un finance-



- 1. Enregistrement *in vivo* de l'effet désinhibiteur de l'ODN sur l'activité neuronale unitaire.
- 2. Imagerie calcique *in vivo* (microscopie bi-photonique, PRIMACEN) montrant l'activation des astrocytes par l'ODN.
- 3. Dépôt d'hydrogel contenant le peptide au cœur de la lésion ischémique, à J+3.
- 4. Exemple de l'effet bénéfique du traitement sur la récupération fonctionnelle.

ment de la Fondation pour la Recherche sur les AVC sous l'égide de la Fondation pour la Recherche Médicale.



Thèses

- Madame Marion Delessard (EA4308, Directeur Pr Nathalie Rives) a soutenu le 2 avril 2021 une thèse de Sciences intitulée « Impact d'une exposition prépubère à la vincristine et au cyclophosphamide sur la fertilité à long terme et restauration de la fertilité par maturation in vitro du tissu testiculaire murin » (directeur de thèse: Pr Nathalie Rives, co-encadrant: Dr Christine Rondanino). Marion Delessard a réalisé sa thèse avec le soutien de la Région Normandie et de la Ligue Nationale contre le Cancer (RIN doctorant 50%).
- Mademoiselle Fanny Laguerre (Inserm U1239, Directeur Dr Youssef Anouar) soutiendra le 28 mai 2021 une thèse de Sciences intitulée « Étude des mécanismes moléculaires régissant la sécrétion neuro-endocrine : rôle de l'interaction entre la chromogranine A et l'acide phosphatidique dans la formation et l'exocytose des granules de sécrétion » (directeur de thèse : Pr Maïté Montero ; co-directeur: Pr Pierre-Yves Renard, COBRA, UMR 6014 CNRS). Fanny Laguerre a réalisé sa thèse grâce au soutien de la Région Normandie (RIN doctorant 100%).



omité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) — Pr Pierre Déchelotte (pierre.dechelotte@chu-rouen.fr Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)





NORMANDIE













