

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

Septembre 2022

N° 88



Subventions ANR

■ Dans le cadre de l'Appel à projets générique - AAPG 2022, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a retenu le projet **SUMONING** «*Targeting of SUMOylation by the gut microbiota and dampening of intestinal inflammation*», coordonné par le Dr **David Ribet** (Inserm U1073, Université de Rouen Normandie, Directeur **Moïse Coëffier**). Le projet associe les équipes du Dr **Claire Rougeulle** (CNRS UMR7216, Université Paris Cité) et du Dr **Francis Impens** (VIB Proteomics Core, Université de Ghent, Belgique). Montant accordé : 320 000 euros.

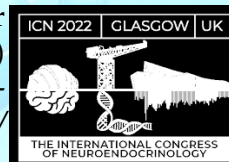
■ Dans le cadre de l'Appel à projets générique - AAPG 2022, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a retenu le projet **COMT** «*Regulation and role of catechol-O-methyltransferase in joint pain and osteoarthritis*», coordonné par le Dr **Catherine Baugé** (UR 7451, BioConnect, Université de Caen Normandie) et associant les équipes du Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239, NordiC, Université de Rouen Normandie) et du Dr **Eric Hay** (Inserm U1132, Bioscar, Paris). Montant accordé : 552 570 €.

Réunions scientifiques

■ Dans le cadre du **24th International Symposium on Regulatory Peptides** qui a eu lieu à Stirling (Ecosse), du 1^{er} au 5 août 2022, le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239, NorDiC) a été invité à présenter une conférence intitulée «*The antioxidant selenoprotein T mimetic, PSELT, exerts a potent neuroprotective effect in Parkinson disease after intranasal administration*».



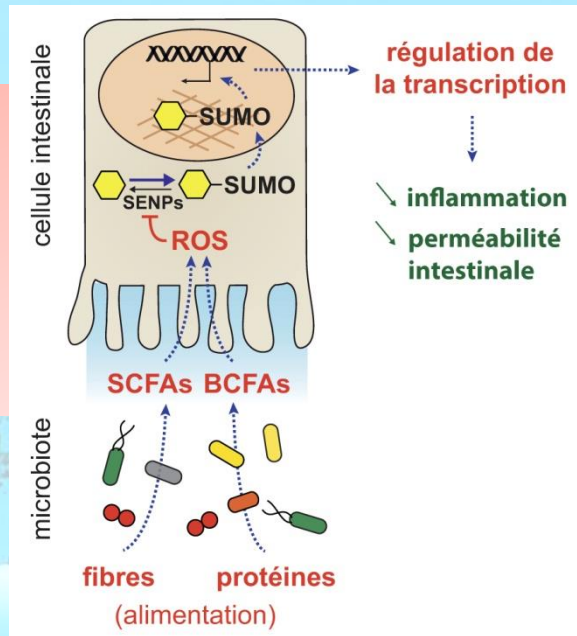
■ Dans le cadre de l'**International Congress of Neuroendocrinology (ICN2022)** qui a eu lieu à Glasgow (Ecosse), du 6 au 10 août 2022, le Dr **Marie Picot** (Inserm U1239, NorDiC) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*The 26RFa (QRFP)/GPR103 neuropeptidergic system relays insulin signalling into the brain to regulate glucose homeostasis*». Dans le cadre de cette invitation, **Marie Picot** a obtenu une bourse de voyage senior de la Société Française de Neuroendocrinologie (SNE).



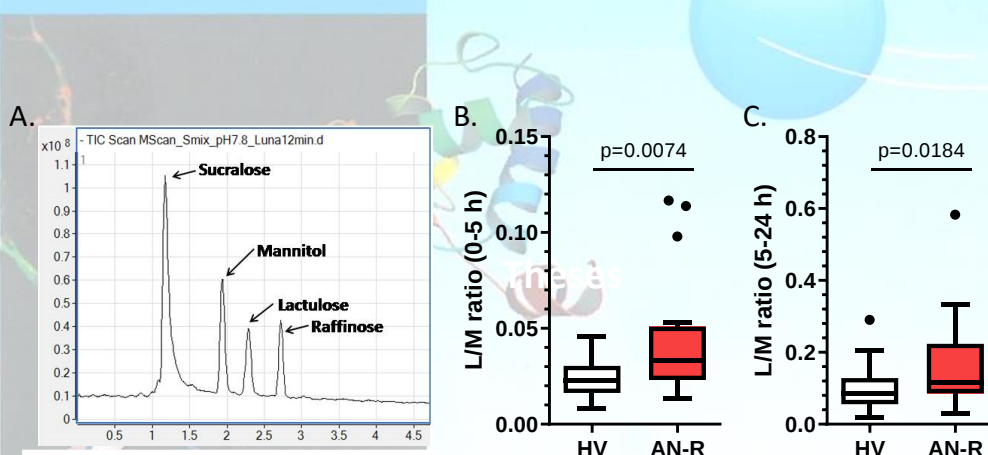
Publications

■ **Ezzine C., Loison L., Montbrion N., Bôle-Feysot C., Déchelotte P., Coëffier M. and Ribet D.** *Fatty acids produced by the gut microbiota dampen host inflammatory responses by modulating intestinal SUMOylation*. Dans cet article publié dans *Gut Microbes* (doi : 10.1080/19490976.2022.2108280), le Dr **David Ribet** et les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 (Directeur **Moïse Coëffier**) ont identifié une nouvelle classe de métabolites produits par le microbiote intestinal diminuant la réponse inflammatoire des cellules intestinales. Ces métabolites (et notamment les acides gras à chaînes ramifiées ou BCFA) agissent en régulant une modification post-traductionnelle essentielle de l'intestin, la SUMOylation. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation des BCFA dans le traitement de pathologies inflammatoires de l'intestin. Ce travail a bénéficié notamment du soutien de la iXcore Foundation, de la Fondation Roquette pour la Santé-Microbiome Foundation, du Fond de dotation Janssen-Horizon et du FEDER.

Les fibres et les protéines de l'alimentation sont métabolisées par les bactéries intestinales en acides gras à chaînes courtes (SCFA) et en acides gras à chaînes ramifiées (BCFA), respectivement. Ces acides gras peuvent traverser la membrane plasmique des cellules intestinales et déclencher la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) aboutissant à l'accumulation de protéines SUMOylées dans le noyau. L'hyperSUMOylation ainsi déclenchée est associée à une diminution des réponses inflammatoires de l'intestin et favorise l'intégrité de la barrière intestinale.

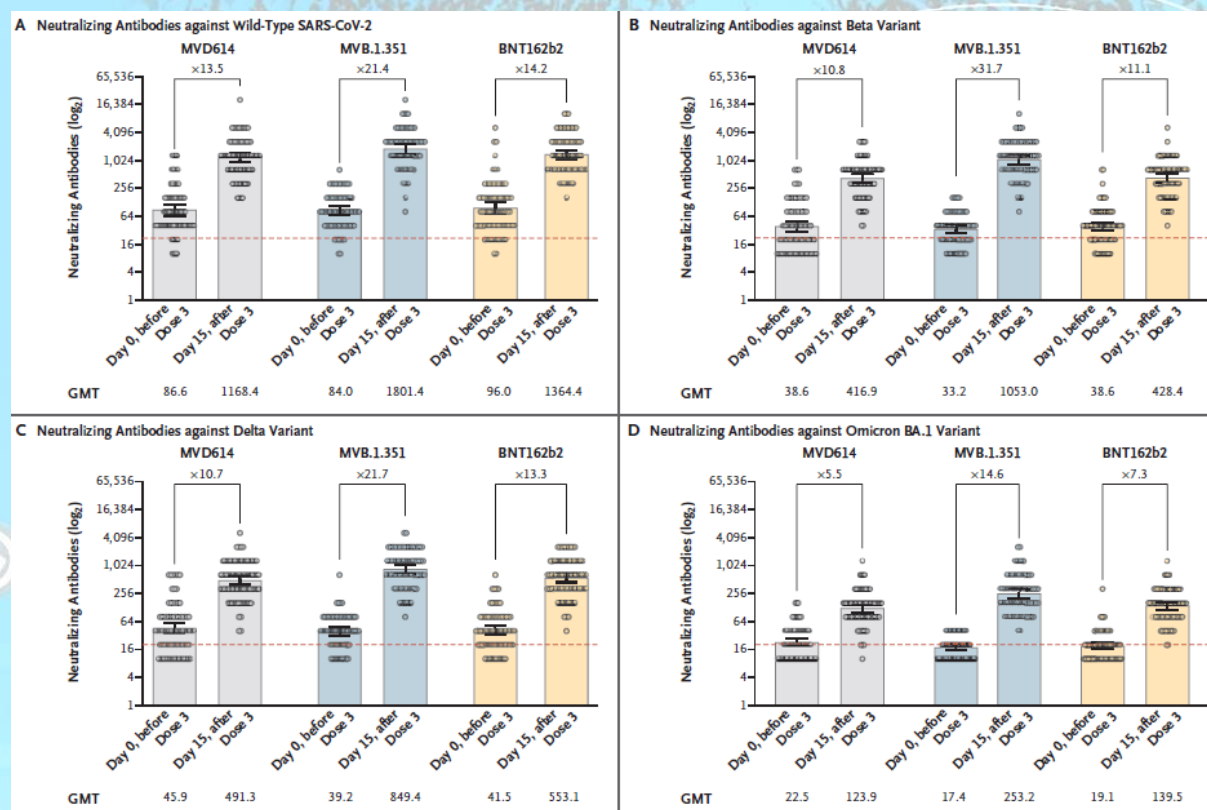


■ **Grigioni S., Achamrah N., Chan P., Guérin C., Bôle-Feysot C., Delay J., Colange G., Quillard M., Coquard A., Bubenheim M., Jésus P., Tavalacci M.P., Déchelotte P. and Coëffier M.** *Intestinal permeability and appetite regulating peptides-reactive immunoglobulins in severely malnourished women with anorexia nervosa.* Dans cet article publié dans *Clinical Nutrition* (2022, PMID: 35810568 ; DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.036), les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 ADEN (Directeur Pr **Moïse Coëffier**), en collaboration avec le Département de Nutrition (Pr **Pierre Déchelotte**) du CHU de Rouen Normandie, le Centre d'Investigation Clinique (CIC-CRB 1404, Directeur Pr **Anne-Marie Leroi**) et la plateforme PISSARO (HeRacLeS, Inserm US 51 - CNRS UAR 2026, Directeur Dr **Ludovic Galas**), montrent que la fonction de barrière intestinale est altérée chez des patientes souffrant d'anorexie mentale et ayant un indice de masse corporelle inférieur à 16 kg.m^{-2} . La barrière intestinale est un élément clé dans la régulation de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Ainsi, la perméabilité intestinale, évaluée par un test au lactulose/mannitol, était augmentée chez les patientes anorexiques par rapport à un groupe de volontaires sains. Ces résultats ne sont cependant pas associés à des modifications des taux circulants des anticorps dirigés contre les peptides régulant la prise alimentaire. L'approche analytique par spectrométrie de masse (MRM/SRM) pour mesurer ces sucres au niveau urinaire a été mise au point au sein de la plateforme PISSARO (Dr **Philippe Chan**) et fait l'objet d'un transfert technologique vers le CHU de Rouen Normandie pour une utilisation en routine clinique au profit des patients. Ce projet a été soutenu par le CHU de Rouen et la Région Normandie (Appel d'Offre Jeune Chercheur 2012 - Dr **Sébastien Grigioni** - étude PIANO).



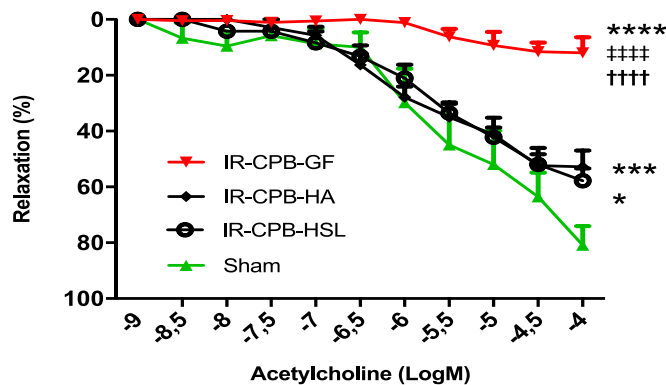
- Séparation des différents sucres par chromatographie à interaction hydrophile
 - Rapport Lactulose/Mannitol dans les échantillons urinaires précoces - reflet de la perméabilité de l'intestin grêle
 - Rapport Lactulose/Mannitol dans les échantillons urinaires tardifs - reflet de la perméabilité intestinale globale
- HV, volontaires sains ; AN-R, patientes souffrant d'anorexie mentale de type restrictif.

■ **Launay O., Cachanado M., Luong Nguyen N.B., Ninove L., Lachâtre M., Ben Ghezala I., Bardou M., Schmidt-Mutter C., Lacombe K., Laine F., Allain J.S., Botelho-Nevers E., Tadolacci M.P., Chidiac C., Pavese P., Dussol B., Priet S., Deplanque D., Touati A., Curci L., Konate E., Ben Hamouda N., Besbes A., Nubret E., Capelle F., Berard L., Rousseau A., Tartour E., Tabassome S. and de Lamballerie X.** *Immunogenicity and safety of beta-adjuvanted recombinant booster vaccine.* Dans cette étude parue dans le *New England Journal of Medicine* (doi: 10.1056/NEJMc2206711), le Pr **Marie-Pierre Tadolacci** (Centre d'Investigation Clinique 1404) a collaboré à l'essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, qui visait à évaluer la réponse immunitaire qu'induisent les candidats-vaccins de première et nouvelle générations de Sanofi-GSK (adjuvanté, protéine recombinante) en dose de rappel, comparativement à une 3^{ème} dose du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech, après deux doses du vaccin Comirnaty en primo-vaccination. Les résultats indiquent qu'au 15^{ème} jour après la vaccination, le candidat-vaccin de rappel nouvelle génération de Sanofi-GSK a induit une réponse immunitaire plus forte (mesurée par les titres d'anticorps neutralisants générés) que le vaccin de rappel de Pfizer-BioNTech. Les volontaires sont maintenant suivis jusqu'à 1 an après la vaccination au CIC 1404 pour l'évaluation d'autres critères de jugement.

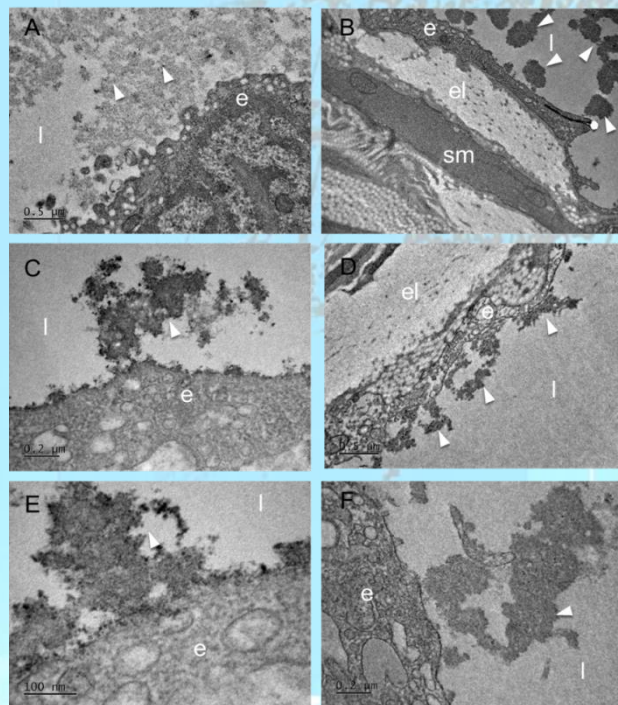


Moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants contre la souche originale D614 (type sauvage) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) et beta (B.1.351), delta (B.1.617.2) et omicron (B.1.1.529)

■ **Selim J., Hamzaoui M., Ghemired A., Djerada Z., Chevalier L., Piton N., Besnier E., Clavier T., Dumesnil A., Renet S., Mulder P., Doguet F., Tamion F., Veber B., Bellien J., Richard V. and Baste J.M.** *Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin decreases endothelial dysfunction after pulmonary ischemia-reperfusion in an animal model.* Dans cet article paru dans *International Journal of Molecular Sciences* (DOI : 10.3390/ijms23168938), les chercheurs de l'Unité Inserm 1096 (Directeur Pr **Jérémy Bellien**) montrent que, dans un modèle animal d'ischémie-reperfusion pulmonaire, l'utilisation de l'albumine humaine pour le *priming* de l'assistance circulatoire permet de limiter la dysfonction endothéliale pulmonaire. Ce travail répond à une question clinique encore sujette à controverse sur la place de l'assistance circulatoire, en routine, lors d'une transplantation pulmonaire et sur le type de *priming* à privilégier pour l'assistance circulatoire. Ce travail est issu du projet de thèse du Dr **Jean Selim** réalisé sous la direction du Pr **Jean-Marc Baste**. Cet article est le premier à rapporter sur la vasoréactivité de l'artère pulmonaire avec un myographe dans un modèle d'assistance circulatoire avec de l'albumine humaine. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr **Laurence Chevalier** (laboratoire CNRS GPM-UMR 6634), dans le cadre de l'initiative « Ouvertures thématiques et Innovations » (responsable Pr **Philippe Pareige**) et du RIN Recherche CELL-STEM, permettant ainsi la visualisation du glycocalyx de l'artère pulmonaire en microscopie électronique.



Etude de la vasoréactivité de l'artère pulmonaire
 Groupes : Sham ; Ischemia-reperfusion-cardiopulmonary bypass, priming Gelofusine (IR-CPB-GF) ; Ischemia-reperfusion-cardiopulmonary bypass, priming Human Albumin (IR-CPB-HA), Ischemia-reperfusion-cardiopulmonary bypass, priming Hypertonic Sodium Lactate (IR-CPB-HSL).
 Relaxation à l'acétylcholine (concentrations croissantes) après pré-contraction à la phényléphrine (relaxation endothélium-dépendante). *p <0.05 vs. Sham. ***p <0.001 vs. Sham. ****p <0.0001 vs. Sham. †††p <0.0001 vs. HA. ††††p <0.0001 vs. HSL
 Abbreviations: CPB, cardiopulmonary bypass ; IR, left lung ischaemia-reperfusion; HA, human albumin



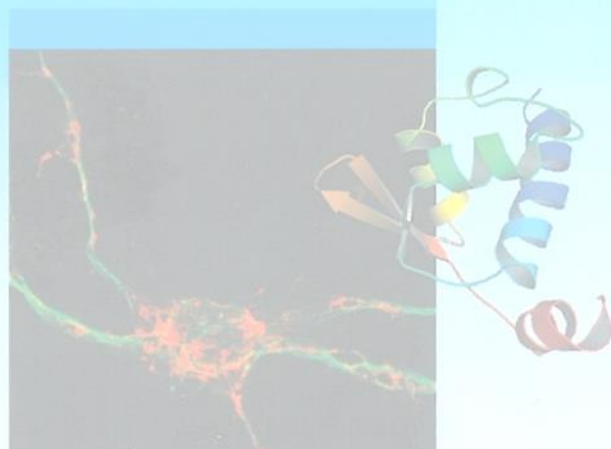
Visualisation du glycocalyx endothélial de l'artère pulmonaire en microscopie électronique

Composés d'allure protéique évoquant l'albumine humaine (flèches blanches) observés à la surface luminale de l'endothélium de l'artère pulmonaire.

(A) IR-CPB-GF group, (B) IR-CPB-HA group, (C) IR-CPB-GF group, (D) IR-CPB-HA group, (E) IR-CPB-GF group, (F) IR-CPB-HA

Abbreviations: e, endothelium; el, elastic lamina; l, Lumen; sm, smooth muscle

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE
 EN NORMANDIE



Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

