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

Février 2023 N° 93

Financement

■ Le projet « **Epi2Diag** », dont l'investigateur coordonnateur est le Dr **Camille Charbonnier Le Clezio** (Inserm UMR1245 ; Directeur Pr **Gaël Nicolas**), a été accepté pour financement par l'Inserm dans le cadre de l'appel d'offre *Messidore*. Ce projet, regroupant des équipes de Rouen, Dijon, et Bordeaux, analysera des prélèvements de patients avec des troubles du développement avec un recrutement niveau national. Il se base sur l'expérience acquise dans l'équipe en matière d'analyse de données de méthylation de l'ADN sur puces pangénomiques (technologie Illumina) afin de réaliser et d'étudier les performances prédictives des signatures épigénétiques spécifiques de maladies rares du développement caractérisées par des mutations dans des gènes impactant l'expression d'autres gènes (transcriptomopathies). L'objectif final est d'améliorer le rendement diagnostique du séquençage pangénomique dans ces maladies rares et de réduire l'errance diagnostique chez ces patients. Dans un esprit translationnel, ce projet pourra permettre à terme d'identifier de nouveaux biomarqueurs applicables dans le cadre du soin et bénéficier aux patients.
Montant accordé : 615 323 euros dont 491 699 euros pour les 2 équipes de Rouen.

Réunion de lancement du projet Européen HORIZON-TMA-MSCA-SE

■ La réunion de lancement du projet Européen CRISPit « *Bridging fundamental knowledge and novel technology to increase rice heat tolerance* » piloté par le Pr **Silvia Coimbra** (Université de Porto, Portugal) s'est tenue le 19 janvier 2023 par visioconférence. Le Pr **Jean-Claude Mollet**, coordonnateur du projet pour Glyco-MEV UR4358 (Directeur Pr **Jean-Claude Mollet**), y a assisté avec les 4 autres partenaires européens : Pr **Nelson Saibo** (Université de Lisbonne, Portugal) ; Dr **Vanessa Vieira** (DEIFIL Technology, Póvoa de Lanhoso, Portugal) ; Pr **Leonardo Bruno** (Université de Calabre, Italie) ; Dr **Veronica Gregis** (Université de Milan, Italie) ainsi que les 5 partenaires internationaux : Pr **Tetsuya Hygashiyama** (Université de Tokyo, Japon) ; Pr **Matthew Tucker**, (Université d'Adélaïde, Australie) ; Dr **Giang Khong** (Institut de Génétique en Agriculture, Hanoï, Vietnam) ; Pr **Ravi Palanivelu** (Université d'Arizona, Tucson, USA) ; Pr **Anja Geitmann** (Université de McGill, Montréal, Canada).

Recrutement

■ Le Dr **Jaber Dehghani** a été recruté en tant que post-doctorant dans le laboratoire GlycoMEV UR4358 (Directeur Pr **Jean-Claude Mollet**) dans le cadre du programme WINNING Normandy. Son projet de recherche porte sur la production dans des microalgues de la protéine SPIKE, ou du fragment RBD, du coronavirus SARS-CoV-2, à l'origine de l'épidémie COVID-19. Le potentiel des microalgues pour le développement de thérapies innovantes anti-COVID a récemment été décrit dans un article de revue du laboratoire : **Dehghani J., Movafeghi A., Mathieu-Rivet E., Mati-Baouche N., Calbo S., Lerouge P., Bardor M.** *Microalgae as an efficient vehicle for the production and targeted delivery of therapeutic glycoproteins against SARS-CoV-2 variants*. *Marine drugs* 20, 65, 2022.

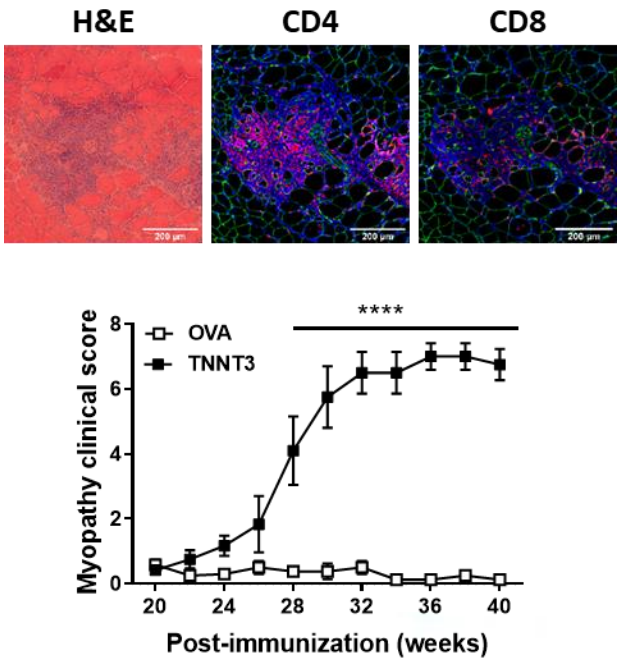
La Semaine du Cerveau

■ La 25ème édition de la « **Semaine du Cerveau** », un évènement organisé chaque année en partenariat avec la Société des Neurosciences et l'Association Dana Alliance, se déroulera du 13 au 19 mars 2023. Cette manifestation est l'occasion pour de nombreux chercheurs, médecins et étudiants bénévoles de présenter au public et de partager avec lui les avancées obtenues dans les laboratoires de recherche en Neurosciences, d'en présenter les enjeux pour la connaissance du cerveau et les implications pour notre société. A Rouen, quatre conférences-débats animées par le Dr **David Vaudry** (Inserm U1245, Rouen) et le Pr **Stéphane Derrey** (UR-3830, Rouen et neurochirurgien au CHU de Rouen) auront lieu dans l'Atrium (115 boulevard de l'Europe, Rouen), le samedi 11 mars de 15h00 à 17h00 : Dr **Anthony Falluel-Morel** (Maître de Conférences dans l'Unité Inserm 1245, Laboratoire Cancer Brain Genomics, Equipe Epigénétique et Physiopathologie des troubles du neurodéveloppement, Université de Rouen Normandie) « *Alcool et grossesse : Apports de l'épigénétique pour un diagnostic précoce des atteintes cérébrales du nouveau-né* » ; Dr **Hélène Castel** (Directrice de Recherche dans l'Unité Inserm 1245, Laboratoire Cancer Brain Genomics, Equipe Génétique, biologie et plasticité des tumeurs cérébrales, Université de Rouen Normandie) « *Des innovations thérapeutiques pour traiter les cancers du cerveau... et préserver les fonctions cérébrales* » ; Madame **Juliette Leclerc** (Doctorante dans le laboratoire UR-3830 GRHVN, Groupe de Recherche sur les Handicaps Ventilatoire et Neurologique, Université de Rouen) « *AVC : réactiver le cerveau en stimulant le nerf vague* » ; Dr **Maud Rotharmel** (Centre d'Excellence Thérapeutique-Institut de Psychiatrie, Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen) « *La stimulation cérébrale : un remède efficace contre la dépression ?* ». Les conférences seront retransmises en direct. Vous trouverez ici le QR code qui vous permettra de vous connecter pour assister aux conférences.

L'entrée à ces évènements est libre et gratuite dans la limite des places disponibles. Cette activité bénéficie du soutien de l'Association Science-Action Normandie, de l'Inserm, de l'Université de Rouen, de l'IRIB, de la Société des Neurosciences et de l'AGEPS. Pour plus d'informations sur les débats, ateliers, conférences, expositions et spectacles organisés dans plus de 40 villes en France, consulter : https://www.semaineducerveau.fr.

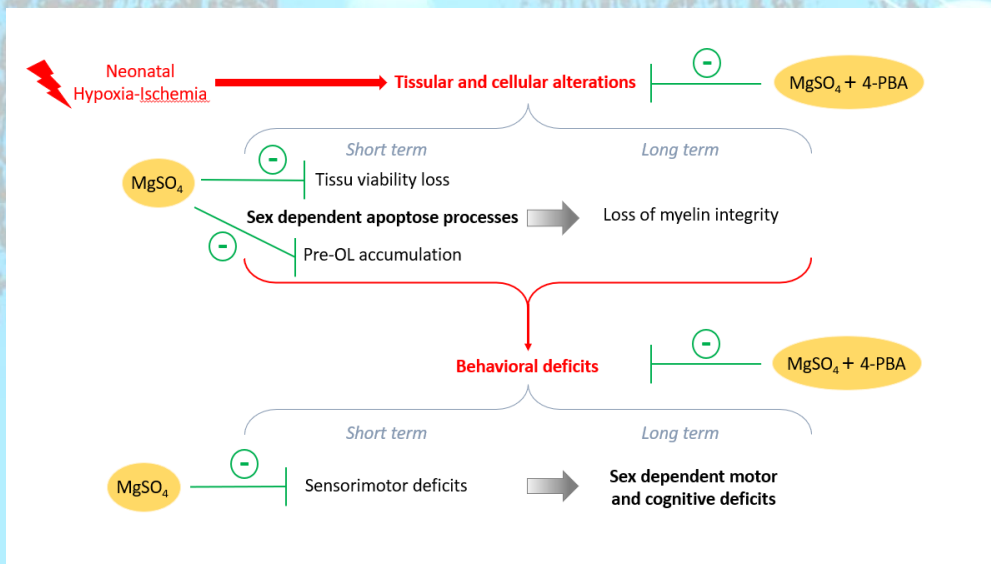
Publications

■ **Bourdenet G., Pileyre B., Drouot L., Martinet J., Bécourt C., Carrette C., Riou G., Bergua C., Chan P., Jean L., Fréret M., Cosette P., Boitard C., Abad C. and Boyer O.** *Icos gene disruption in NOD mice elicits myositis associated with anti-troponin T3 autoantibodies.* L'étude physiopathologique des myosites demeure limitée par l'absence de modèle murin de maladie spontanée. Dans cet article à paraître dans *Neuropathology and Applied Neurobiology*, les chercheurs de l'Inserm U1234 (directeur Pr **Olivier Boyer**) et de l'UMS HeRacLeS (directeur Dr **Ludovic Galas**), en collaboration avec une équipe de l'Institut Cochin (Paris), ont étudié l'atteinte musculaire de souris NOD génétiquement déficientes en molécule de costimulation des lymphocytes T ICOS (Inducible COStimulator). Contrairement à la lignée parentale NOD, les souris NOD déficientes en ICOS demeurent exemptes de diabète auto-immun mais développent une maladie musculaire progressive spontanée. La nature auto-immune de la myosite a été confirmée par la mise en évidence d'un important infiltrat musculaire lymphocytaire T à prédominance CD4+. Les auteurs ont également découvert la présence d'un nouvel auto-anticorps dont ils ont déterminé la cible : la protéine musculaire troponine T3 (TNNT3). L'immunisation de souris NOD (non déficientes en ICOS) par TNNT3 a entraîné le développement d'une myosite, confirmant l'implication de ce nouvel auto-antigène dans ce modèle de myosite.



Les souris NOD déficientes en ICOS développent une myosite spontanément progressive caractérisée par un important infiltrat lymphocytaire T CD4+ (haut) et des autoanticorps dirigés contre la TNNT3

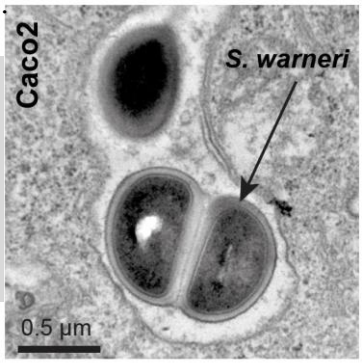
■ **Legouez L., Le Dieu-Lugon B., Feillet S., Riou G., Yeddou M., Plouchart T., Dourmap N., Le Ray M.A., Marret S., Gonzalez B.J. and Cleren C.** *Effects of $MgSO_4$ alone or associated with 4-PBA on behavior and white matter integrity in a mouse model of cerebral palsy: A sex- and time-dependent study.* Cet article, paru dans *International Journal of Molecular Sciences* (doi.org/10.3390/ijms232415947) en décembre 2022, rapporte les résultats d'un projet de recherche financé par la Région Normandie, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, l'Inserm et l'IRIB. Ce projet scientifique a pu être mené à bien grâce à la collaboration de plusieurs structures, à savoir, l'équipe 4 de l'UMR Inserm1245 CBG (Dr **Bruno Gonzalez** ; Directeur Pr **Gaël Nicolas**), la plateforme de cytométrie en flux de l'UMR Inserm 1234 (Drs **Olivier Boyer** et **Gaëtan Riou**) et le service de pédiatrie néonatale et réanimation-neuropédiatrie du CHU de Rouen (Pr **Stéphane Marret**). Ces travaux ont été initiés durant la thèse de Mme **Bérénice Ledieu-Lugon** puis enrichis et approfondis au cours du doctorat de Mme **Lou Legouez.** Ils sont basés sur la réalisation d'un modèle murin d'hypoxie-ischémie néonatale permettant de modéliser des lésions cérébrales proches de celles observées chez certains grands prématurés humains atteints de paralysie cérébrale. L'administration systématique de $MgSO_4$ aux mères en menace d'accouchement prématuré entre 24 et 32 semaines gestationnelles ne réduit que de 32% la prévalence de la paralysie cérébrale. L'objet de cette thèse était de tenter d'améliorer cette neuroprotection. Ainsi, alors qu'à court terme l'association du $MgSO_4$ avec le 4-Phényl butyrate (4-PBA) n'altère pas la prévention totale induite par le $MgSO_4$, à long terme elle permet de prolonger les effets préventifs du MgSO4 sur les déficits moteurs et cognitifs induits par l'hypoxie-ischémie néonatale. Ceci pourrait être sous-tendu par la promotion, à court terme, par l'association des deux molécules de la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes, conduisant à une amélioration de l'intégrité de la substance blanche à long terme. Il est intéressant de noter qu'à long terme, au niveau comportemental, des réponses à l'hypoxie-ischémie dépendantes du sexe ont été observées, s'expliquant en partie par l'émergence de processus pathologiques précoces dépendant du sexe. En effet, à court terme, l'activation de l'apoptose est dépendante des caspases chez les femelles, mais pas chez les mâles, et seule l'association MgSO4/4-PBA semble diminuer ce processus apoptotique.

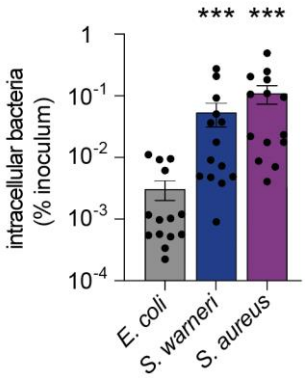


Résumé graphique des principaux résultats obtenus montrant les effets préventifs du MgSO4 et de l'association MgSO4/4-PBA sur les altérations comportementales, tissulaires et cellulaires induites par l'hypoxie-ischémie néonatale, à court et long termes.

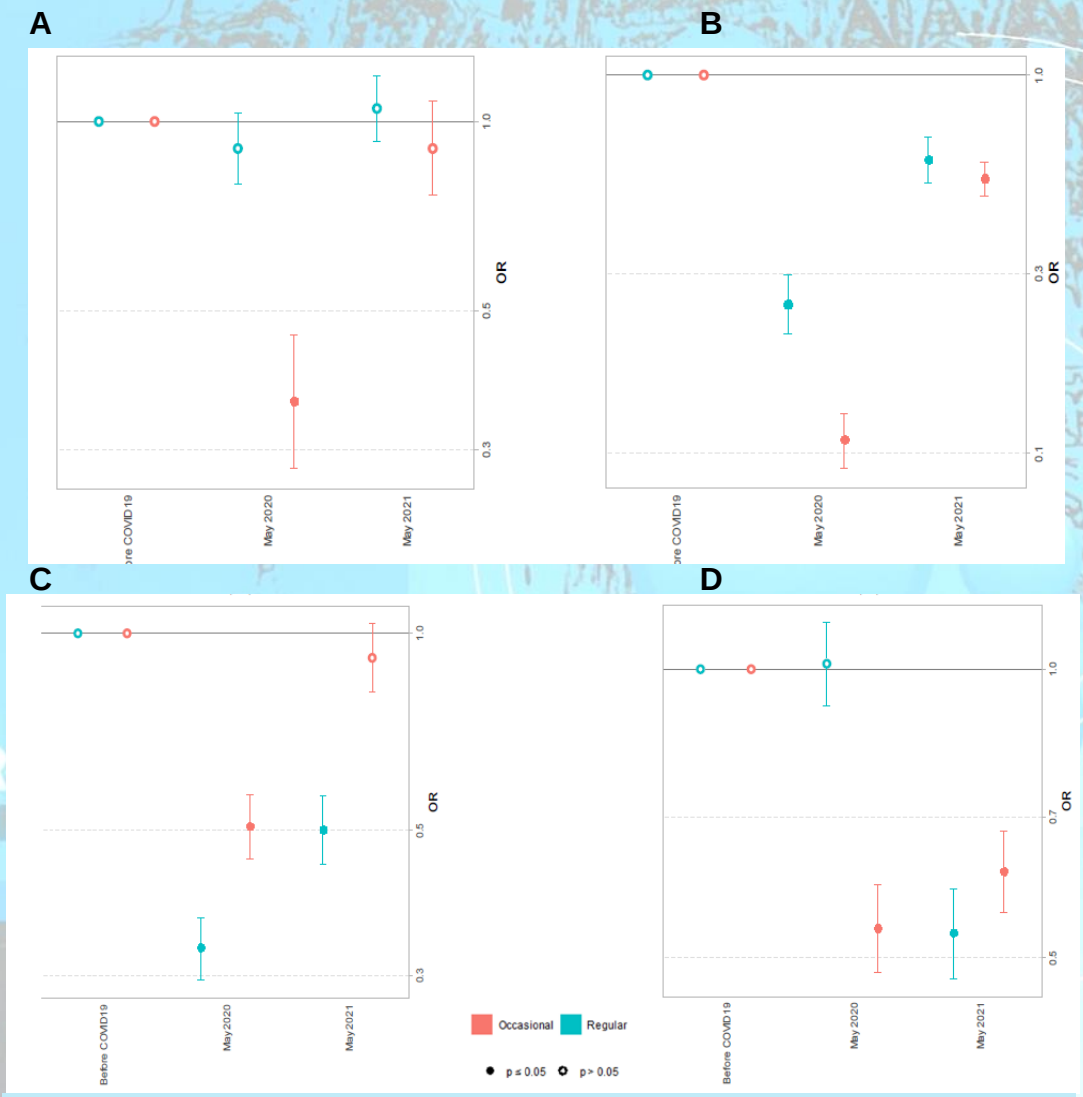
■ **Louail R., Florin F., Bernard S., Michaud J.B., Breton J., Achamrah N., Tavolacci M.P., Coëffier M. and Ribet D.** *Invasion of intestinal cells by* Staphylococcus warneri, *a member of the human gut microbiota.* Dans cet article publié dans *Gut Pathogens* (doi : 10.1186/s13099-022-00528-7 ; https://rdcu.be/c4jrK), les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 (Directeur Pr **Moïse Coëffier**), en collaboration avec le Service de microscopie électronique (PRIMACEN / HeRacLeS), le Service de Nutrition et le CIC-CRB 1404 du CHU de Rouen, ont mis en évidence que certaines bactéries du microbiote, considérées comme non pathogènes, peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules intestinales. Ces travaux apportent un nouvel éclairage sur la diversité des interactions entre le microbiote intestinal et les cellules humaines. Ce projet de recherche a bénéficié du soutien de la iXcore Foundation et de la Région Normandie (RIN Emergent 2019).

Observation en microscopie électronique de bactéries du microbiote (*S. warneri*) internalisées dans des cellules intestinales (lignée cellulaire Caco2) (à gauche). Efficacité d'internalisation de *S. warneri* comparée à celle de *E. coli* et de la bactérie pathogène *S. aureus* (*, P<0.001 *vs E. coli*) (à droite).**





■ **Patin A., Ladner J. and Tavolacci M.P**. *Change in university student health behaviours after the onset of the COVID-19 pandemic*. Dans cet article publié dans *International Journal of Environmental Research and Public Health* (20:539, 2023), les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 (Directeur Pr **Moïse Coëffier**) ont répété deux études transversales à la sortie du 1er confinement en mai 2020 (3483 étudiants) et un an après en mai 2021 (3508 étudiants) afin de connaitre l'évolution des comportements en santé chez les étudiants. Après une baisse du tabagisme occasionnel et du binge drinking par rapport à la période pré-pandémique, ces 2 comportements à risque n'ont pas connu de rebond en 2021 en ne dépassant pas la consommation d'avant le COVID-19. La pratique de l'activité physique a diminué pendant le 1er confinement ; un an après, seule l'activité physique modérée occasionnelle a retrouvé son niveau antérieur à la pandémie. Ces comportements de santé des étudiants doivent continuer à être surveillés afin d'évaluer les effets à long terme de la pandémie. Des stratégies de promotion de la santé visant à maintenir une santé mentale positive devraient être développées pour les étudiants afin de mieux gérer des futures périodes de confinement.



Evolution des comportements en santé chez les étudiants en mai 2020 et mai 2021 par rapport à la pért : tabagisme (A), binge drinking (B), activité physique modérée (C) et intense (D)

■ **Værøy H., Takhlidjt S., Cherifi Y., Lahaye E., Chartrel N. and Fetissov S.O.** *Blood levels of neuropeptide 26RFa in relation to anxiety and aggressive behavior in humans - an exploratory study. Special Issue "Neuropeptides in Mental Health Disorders" Brain Sci.* (in press, 2023). Dans cette étude, les chercheurs de l'équipe RegPep (co-responsables **Nicolas Chartrel** et **Serguei Fetissov**) du laboratoire NorDiC (Inserm UMR 1239 ; Directeur Pr **Hervé Lefebvre**), en collaboration avec le Département de Recherche en Psychiatrie de l'Hôpital Universitaire de Akershus (Norvège), ont analysé les taux plasmatiques du peptide régulateur 26RFa chez les sujets agressifs emprisonnés pour des crimes violents et des hommes non-agressifs issus de la population générale. Jusqu'à présent, le 26RFa est connu pour son implication dans le contrôle du métabolisme énergétique et du glucose. Néanmoins, la forte expression du récepteur du 26RFa (le GPR103) dans la zone cérébrale impliquée dans la régulation de l'agressivité suggérait un possible rôle du neuropeptide dans le contrôle de l'agressivité. Aucune différence significative des taux plasmatiques de 26RFa n'a été observée entre les sujets agressifs et les volontaires sains. En revanche, dans les 2 groupes de patients, les taux circulants de 26RFa corrélaient directement avec le degré d'anxiété. Ainsi, cette étude élargit le champ fonctionnel du 26RFa en suggérant un rôle de ce neuropeptide dans la régulation émotionnelle, qui nécessite une étude plus étendue pour être confirmé.

Comité de direction

Rachel Marion-Letellier
Inserm U1073, ADEN, Université de Rouen Normandie

Ebba Brakenhielm
Inserm U1096, EnVI, Université de Rouen Normandie

Christophe Dubessy
Inserm U1239, NorDiC, Université de Rouen Normandie

David Vaudry
Inserm U1245, CBG, Université de Rouen Normandie

Comité de rédaction

Christophe Dubessy
christophe.dubessy@univ-rouen.fr

Laurence Matéo
laurence.mateo@univ-rouen.fr