

Institut Marseille Maladies Rares

Newsletter année universitaire 2020-2021



Bilan des premières actions

Pr Thierry Brue, Directeur de MarMaRa

Malgré la crise sanitaire encore présente pendant l'année universitaire 2020-2021, l'institut MarMaRa a mis en place plusieurs actions significatives.

Les différentes éditions d'appels d'offres ont été un succès et nous avons financé 31 projets pour accompagner la recherche et la formation des membres de l'institut. L'axe formation (doctorat, master, séminaires) s'est développé avec l'arrivée en septembre du directeur adjoint et la création d'un comité et de groupes de travail. En ce qui concerne les événements, le colloque scientifique de MarMaRa en décembre 2020 a permis de présenter les axes de recherche des unités, les membres du STAB et des acteurs majeurs sur les maladies rares. Plus récemment, nous avons accompagné l'organisation d'une journée consacrée aux métiers après une thèse en science, qui a rassemblé plus d'une centaine de jeunes chercheurs. Enfin, l'institut a constitué un groupe de travail interdisciplinaire sur la "santé en Méditerranée" avec l'institut SoMuM.

Toutes ces actions n'auraient pu se réaliser sans votre engagement et je vous remercie à nouveau pour votre participation et votre investissement au sein de l'institut.

Je vous souhaite un très bel été,

Amicalement,

Sommaire

**Bilan des appels
d'offres**
p.2

**Présentation de
projets lauréats**
p.3

Événements
p.7

Actions à venir
p.9

Appels d'offres: bilan année 2020-2021

Les appels d'offres accompagnent la recherche et la formation des équipes de recherche depuis le lancement de l'institut.

Cette année, trois éditions d'appels d'offres ont été lancées (octobre 2020; janvier et juin 2021).

A cause de la crise sanitaire, certains appels ont été annulés ou reportés ("mission" et "accueil chercheur invité") mais l'institut a pu lancer d'autres appels pour encourager les nouvelles collaborations entre les équipes de l'institut ("action incitative") et soutenir les jeunes docteurs ("post-doc").

Cette année 31 financements ont été octroyés à 7 laboratoires de l'institut. Ils ont permis de soutenir la formation et la recherche des doctorants et jeunes docteurs, des étudiants en Master et en sciences médicales et paramédicales, ainsi que des (enseignants)-chercheurs.

9	"stage de M2"
4	"fin de thèse"
4	"année-recherche"
3	"post-doc"
6	"publication"
1	"accueil chercheur invité"
4	"action incitative"



Appels d'offres: présentation de projets lauréats !

Régulation de la chromatine par SMCHD1 : implication dans la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale et le Syndrome d'Arhinie et de Microphthalmie de Bosma



Camille Laberthonnière
lauréate "fin de thèse" (MMG)
2017-2021

La protéine SMCHD1 suscite de plus en plus d'intérêt depuis l'identification de variants pathogènes dans deux maladies rares distinctes : la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale de type 2 et le syndrome d'Arhinie et de Microphthalmie de Bosma. Chez l'Homme, SMCHD1 a été associée à certains loci de gènes organisés en clusters ou de loci régulés par empreinte parentale. Toutefois les mécanismes par lesquels elle intervient dans leur régulation ont été peu explorés. Son implication dans deux pathologies aux phénotypes distincts, soulève donc de nombreuses questions sur son rôle dans la régulation de la dynamique chromatinienne chez l'Homme, en particulier au cours du développement.

En analysant les régions présentant une différence de méthylation entre cellules de patients et contrôles avec des données de transcriptome, nous avons identifié les régions dont l'architecture chromatinienne est régulée par SMCHD1. Afin de déterminer son rôle dans la structuration chromatinienne, nous avons réalisé des expériences de ChIP-seq au cours de la différenciation de hiPSCs vers les tissus atteints dans l'une ou l'autre de ces deux maladies. Nos analyses montrent un rôle pour SMCHD1 dans la régulation d'éléments enhanceurs et insulateurs.

Nous avons également réalisé une étude de RNA-Seq de ces cellules. Nous avons identifié des voies biologiques spécifiques de chacune des pathologies et confirmé ces altérations par des approches mécanistiques.

Ces travaux, apportent une meilleure compréhension du rôle de SMCHD1 dans la régulation de l'organisation de la chromatine. L'identification de voies biologiques spécifiquement dérégulées dans chacune des deux pathologies et ouvre de nouvelles perspectives quant aux mécanismes physiopathologiques à l'origine de celles-ci voire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en particulier pour la FSHD.

Contact: camille.laberthonniere@gmail.com

De la mutation génétique à la compréhension des mécanismes pathologiques dans les myopathies : Les cas des gènes CAPN3 et STIM1

Les maladies rares constituent une part importante et particulière des pathologies humaines. Une maladie est définie, en Europe, comme maladie rare lorsqu'elle touche une personne sur 2 000. De nos jours, plus de 7 000 maladies rares ont été identifiées parmi lesquelles 80% sont des maladies d'origine génétique. Dans le cadre de ces maladies, la recherche doit être centrée autour du patient avec chaque étape permettant d'aider la qualité de vie et la durée de vie du patient. Aujourd'hui, pour encore un tiers des patients atteints de maladies rares le diagnostic moléculaire n'est pas établi. Ces maladies sont souvent qualifiées de maladies « orphelines » en raison d'une absence de traitement curatifs, seuls des traitements symptomatiques existent. Ces maladies sont souvent sévères, généralement chroniques et évoluent de façon progressive au cours de la vie.



Alexandra Salvi
lauréate "fin de thèse" (MMG)
2017-2021

La recherche translationnelle est définie par une recherche transversale entre les patients, le personnel soignant et les laboratoires de recherche autour de trois axes. Dans un premier temps, l'identification de mutations génétiques. Plusieurs étapes d'analyses sont nécessaires pour identifier le variant responsable de la maladie de nos patients. Dans un second temps, il est important de comprendre comment cette/ces mutation(s) conduit(s) au développement de manifestations cliniques. Enfin, après compréhension de la maladie, des stratégies thérapeutiques à visées curatives peuvent être envisagées.

Le premier projet concerne les calpaïnopathies qui sont des maladies faisant partie des dystrophies musculaires des ceintures. Elles sont provoquées par des mutations dans le gène codant la calpaïne-3, une protéase spécifique des muscles squelettiques. Dans le cadre de ce travail, nous avons identifié un nouveau mode de transmission de ces maladies et caractérisé l'effet pathogène de nombreux variants sur deux niveaux. D'abord au niveau de l'épissage, une étape importante de la maturation des transcrits, puis au niveau protéique avec l'analyse des fonctions catalytiques de la calpaïne-3.

Le second projet aborde les maladies associées à des mutations dans le gène codant la protéine STIM1. Cette protéine est un acteur essentiel de régulation de l'homéostasie calcique en activant un flux calcique particulier. Selon les maladies, ce flux calcique est dérégulé de façon positive ou de façon négative. Dans le cadre de ce projet, nous avons identifié une nouvelle mutation du gène STIM1 conduisant au développement d'une canalopathies CRAC. Nous avons également étudié les mécanismes pathologiques dans le cadre des gains de fonction protéiques permettant d'envisager plusieurs axes d'études pour le développement de thérapies.

Ces deux protéines sont capables de lier le calcium, et leur dérégulation peut avoir des conséquences larges dans l'homéostasie calcique et par extension dans l'homéostasie cellulaire générale.

Contact: alexandra_salvi@hotmail.fr



Serena Renoliet
lauréate "stage M2"
(TAGC)

La maladie de Chagas est une parasitose due à un protozoaire flagellé, *Trypanosoma cruzi* (T.cruzi), endémique d'Amérique latine. Cette pathologie est un problème de santé publique en Amérique latine où affecte environ 8 millions de sud-américains. Si elle n'est pas traitée en phase aiguë le parasite se maintient dans les cellules, conduisant à une forme chronique de la maladie. Cette forme chronique est asymptomatique chez 70% des individus infectés mais les 30% restants développent des complications, notamment cardiaques (cardiomyopathie chagasique chronique ou CCC).

De précédentes études ont mis en évidence une prédisposition génétique pour la CCC. Afin d'identifier des marqueurs de susceptibilité associés à la CCC nous avons décidé de mettre en place une étude d'association pangénomique (GWAS) sur une cohorte brésilienne comprenant 1557 individus séropositifs à T.cruzi. Notre GWAS a été suivie de méta-analyses incluant des cohortes issues d'autres populations (d'Argentine, de Bolivie et de Colombie). Cette approche nous permet d'étudier l'association de variants communs, généralement non codants, avec la CCC. Nous avons complété notre étude par la mise en place d'une analyse d'exome-sequencing qui nous permet d'étudier l'association de variants situés en région codante avec la CCC. Pour ces analyses nous avons étudiés plusieurs phénotypes d'intérêt : CCC, CCC modérée, CCC sévère, présence d'arythmie, infection chronique asymptomatique et fraction d'éjection cardiaque.

Notre analyse GWAS a révélé 10 nouveaux SNPs associés à la CCC définissant 10 loci de susceptibilité. Plusieurs gènes à proximité de ces loci ont des fonctions qui pourraient participer à la physiopathologie de la CCC, en particulier dans le processus de l'inflammation. Les méta-analyses n'ont pas mis en évidence d'association significative, mais 22 polymorphismes atteignent le seuil de suggestivité. Notre association la plus forte concerne le marqueur rs2458298 déjà décrit dans une étude menée en 2021 sur des cohortes d'Argentine, de Bolivie et de Colombie. L'exome-sequencing a également détecté plusieurs associations significatives, notamment avec le phénotype d'arythmie. Parmi les variants associés, certains se situent dans des gènes potentiellement pathogéniques dont le gène DMD, impliqué dans la myopathie de Duchenne.

Notre étude a permis d'identifier plusieurs loci situés en région codante et non codante associés à la CCC. Les polymorphismes et les gènes présentant le plus d'intérêt pour la compréhension de la maladie devront faire l'objet d'une validation fonctionnelle afin d'évaluer leur impact réelle sur la pathologie et sa progression.

La fréquence cardiaque augmente durant l'inspiration et diminue durant l'expiration, c'est l'arythmie sinusale respiratoire (ASR). Une augmentation de l'ASR est physiologiquement et psychologiquement bénéfique, tandis qu'une diminution est liée à des troubles cardiovasculaires et neurodéveloppementaux.



Ambre Linossier
lauréate "stage M2"
(INMED)

L'ASR est fortement diminuée dans le Syndrome de Prader-Willi (SPW), une maladie neurodéveloppementale multigénique rare (1/20 000) dans laquelle les pathologies cardiovasculaires sont une cause majeure de décès. Le neuromodulateur ocytocine, connu pour ses effets physiologiques et psychologiques bénéfiques pour la santé, augmente l'ASR chez l'Homme. Les patients atteints de SPW présentent une réduction du nombre de neurones ocytocinergiques et une réduction du niveau d'ocytocine circulante. Chez un modèle animal du SPW, l'injection post-natale d'ocytocine empêche la survenue d'altérations létales de l'acte moteur de succion. Il est donc probable que cette altération ocytocinergique dans le SPW cause la réduction d'ASR. Avant de pouvoir investiguer cette question, il est nécessaire de comprendre par quel(s) mécanisme(s) l'ocytocine augmente l'ASR. L'ASR est générée centralement, via le système nerveux parasympathique, par l'interaction entre neurones cardiorespiratoires présents dans le bulbe rachidien. Spécifiquement, les neurones respiratoires du Complexe de Pré-Bötzinger (CPB) inhibent les neurones cardiaques parasympathiques du noyau Ambigu (nA) au cours de l'inspiration, générant l'ASR.

Nous postulons que l'ocytocine augmente l'ASR en agissant sur les noyaux cardio-respiratoires CPB/nA. Nous avons donc réalisé des injections bilatérales d'un agoniste ocytocinergique (le TGOT) dans la région CPB/nA sur des rats anesthésiés. Nos résultats montrent que consécutivement à l'injection de TGOT dans la région CPB/nA, l'amplitude de l'ASR est augmentée d'un tiers ($p = 0.0092$), ce qui n'est pas retrouvé chez les rats ayant été injectés avec le milieu véhicule sans TGOT ($p = 0.1943$). Le rythme cardiaque moyen est lui diminué chez les rats injectés avec le TGOT ($p = 0.0663$) comme chez les rats injectés avec le milieu véhicule ($p = 0.0166$). L'amplitude inspiratoire est augmentée suite à l'injection de TGOT ($p = 0.0063$), mais pas après l'injection de milieu véhicule ($p = 0.9179$).

Enfin, la fréquence respiratoire présente une tendance à la diminution chez les rats injectés avec le TGOT ($p = 0.0545$), et ne varie pas chez les rats contrôles (0.6523). Ainsi, notre travail montre que l'ocytocine potentialise l'ASR en agissant dans la région CPB/nA, probablement via une action directe sur les neurones du CPB causant également l'augmentation d'amplitude inspiratoire. Ces résultats approfondissent ainsi nos connaissances sur les mécanismes du couplage cardio-respiratoire central et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le Syndrome de Prader-Willi.

Événements

Colloque scientifique MarMaRa 10-11 décembre 2020



Présentation du STAB jeudi 10 décembre

Le 1er colloque scientifique de l'institut MarMaRa s'est tenu les 10 et 11 décembre 2020. Cet événement en ligne a été suivi par près de 100 membres de la communauté.

Un an après la réunion de lancement de l'institut, l'objectif principal était de présenter les objectifs et les actions de l'institut et de développer les futures collaborations entre les différents groupes et unités de recherche. Les deux jours ont été marqués par des sessions thématiques, la présentation du STAB et une table-ronde avec des structures expertes dans les maladies rares.



Table-ronde vendredi 11 décembre

Journée métiers 8 juin 2021



Lucile Brun & Corentin Porada
doctorants (MMG)

Lucile Brun et Corentin Porada, deux étudiants en thèse du laboratoire MMG ont organisé avec le soutien de l'institut MarMaRa, une journée sur les métiers "Que faire après une thèse en science ?"

Cette journée a rassemblé des professionnels de secteurs divers (académique, privé, associatif...) qui ont partagé leurs expériences. Plus d'une centaine de jeunes chercheurs ont participé à l'événement.

MARSEILLE 8th June

VIDEOCONFERENCES FOR PHD & MASTER'S STUDENTS

Which career after a PhD ?

1 DAY 4 THEMES

Academic research & education

Research accessible to all!

Entrepreneurship & research

Private research

Registration:
<https://www.wezevent.com/symposium-post-thesis-careers-2021-marseille>




Actions à venir

Formation

L'institut organise deux séminaires tutorés au 1er semestre de l'année 2021-2022. Les objectifs de ces séminaires sont d'offrir une formation complémentaire aux étudiants et de renforcer le lien avec les professionnels de tous secteurs.

- **08/10** : Saadi Khochbin (université de Grenoble) sur le thème de l'épigénétique
- **06/12**: Remy Sadoul (Institut des neurosciences de Grenoble) sur le thème des exosomes



Le 2e semestre de l'année sera marqué par le lancement du PhD programme de l'institut MarMaRa. Ce programme doctoral proposera des modules spécifiques à l'institut et des modules mutualisés avec d'autres programmes doctoraux.

Événements et réunions

A la suite de l'appel à manifestation d'intérêt lancé par les instituts MarMaRa et SoMuM, la première réunion du groupe de travail interdisciplinaire sur la "santé en Méditerranée" se tiendra le 29 septembre 2021.

Le colloque annuel de l'institut aura lieu à la fin de l'année 2021 et mettra en avant les projets lauréats des appels d'offres.

La première école d'été de l'institut MarMaRa sur les techniques de séquençage sera organisée pendant l'été 2022.



Bureau de l'institut



Responsable Scientifique et Technique - Directeur

Thierry Brue est Professeur d'Endocrinologie à Aix-Marseille Université (AMU), chef du service d'Endocrinologie à l'Hôpital de la Conception, (AP-HM) et coordinateur du CRMR HYPO. En tant que directeur de l'institut MarMaRa, il coordonne les actions de l'institut.



Directrice adjointe Recherche

Frédérique Magdinier est Directrice de Recherche Inserm, directrice adjointe du laboratoire Marseille Medical Genetics (MMG) et responsable de la plateforme labellisée Marseille Stem Cells (MaSC). Au sein de l'institut MarMaRa elle est directrice adjointe recherche et coordonne les actions scientifiques.



Directeur adjoint Formation

Denis Puthier est Maître de conférences à Aix-Marseille Université et co-responsable de la plateforme TGLM. Au sein de l'institut MarMaRa, il est directeur adjoint formation et coordonne les actions de formation.



Cheffe de projet

Cécile Bernard est cheffe de projet de l'institut MarMaRa. Elle accompagne le directeur dans la gestion, la mise en œuvre et le suivi des actions de l'institut.



Responsable des appels d'offres

Laurence Colleaux est directrice de recherche CNRS, déléguée scientifique Corse et Méditerranée de l'institut GIPTIS et déléguée régionale adjointe à la recherche et l'innovation (DRARI) pour la région Corse. Au sein de l'institut MarMaRa, elle est responsable des appels d'offres et s'occupe de l'organisation scientifique des événements.



Responsable administratif et financier

Rodolphe Moreau est responsable administratif du laboratoire Marseille Medical Genetics (MMG). Au sein de l'institut MarMaRa, il s'occupe avec les gestionnaires de l'unité de la gestion financière et des ressources humaines et accompagne la cheffe de projet dans le management administratif.



Institut Marseille Maladies rares

Aix*Marseille Université

Contact: institut-marmara-contact@univ-amu.fr

+de / over
620 étudiants en master
par an / *masters
students per year*

+de / over
50 doctorants par an /
PhD students per year

4 instituts nationaux disciplinaires CNRS / *national disciplinary CNRS research institutes*

- INSB (Institut National des Sciences Biologiques / *National Institute for Biological Sciences*)
- INSMI (Institut National des sciences mathématiques et de leurs interactions / *National Institute for mathematical sciences and interactions*)
- INS2i (Institut National des Sciences de l'information et de leurs interactions / *National Institute for information Sciences and their interactions*)
- INSIS (Institut des sciences de l'ingénierie et des systèmes / *Institute for Engineering and Systems Sciences*)

1 institut euroméditerranéen / *Euromediterranean institute*

- GIPTIS (Genetics Institute For Patients, Therapies, Innovation & Science)

3 alliances / *thematic alliances*

- Aviesan - ITMO BCDE (Biologie Cellulaire, Développement et évolution / *Cell Biology, Development and evolution*)
- GGB (Génétique, génomique et bioinformatique / *Genetics, genomics and bioinformatics*)
- PMN (Physiopathologie, métabolisme et nutrition / *Physiopathology, Metabolism and Nutrition*)

2 partenaires en santé / *health partners*

- Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
- Centres de références Maladies rares français et européens (ERN) / *Rare Disease Reference Centers (French and European ERN networks)*

6 partenaires industriels / *industrial partners*

- Progelife
- Calysens
- Celescreen
- Genomic Vision
- OP2 drugs
- Neuron Experts

Les structures engagées / *structures involved*

4 écoles doctorales / *doctoral schools*

- ▲ Sciences pour l'Ingénieur (ED 353) / *Engineering sciences*
- ▲ Mathématiques et Informatique (ED184) / *Mathematics and Informatics*

2 composantes / *faculties*

- Faculté des sciences / *faculty of science*
- Faculté des sciences médicales et paramédicales / *faculty of medical and paramedical sciences*

- ▲ Sciences de la vie et de la santé (ED 62) / *Life and health sciences*
- ▲ Physique et sciences de la matière (ED352) / *Physics and Matter Sciences*

11 unités de recherche / *research units*

- ADES
- IRPHE
- LMA
- I2M
- FRESNEL
- CEReSS
- MMG
- LP3
- TAGC
- IBDM
- INMED

Légende / *Legend*

● Unité de recherche / *Research unit*

■ Composante / *Faculty*

▲ École doctorale / *Doctoral school*

Axes de recherche Interdisciplinaire / *Interdisciplinary research areas*

● Energie
Energy

● Environnement
Environment

● Santé et sciences de la vie
Health and life sciences

● Sciences et technologies avancées
Science and technology

● Humanités
Humanities