

## FICHE DE POSTE INTERNAT EN PHARMACIE DES IPR - MARSEILLE

### Laboratoire d'accueil :

#### Laboratoire de Biologie Cellulaire

Hôpital de La Timone-Enfants 264 Rue Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 5

& INSERM UMR\_S910 - Equipe 2 « *Enveloppe nucléaire et pathologies* »

Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin 13385 Marseille cedex 5

### Equipe encadrante :

Pierre Cau (PU-PH, MD, PhD), Patrice Roll (MCU-PH, MD, PhD), Andrée Robaglia-Schlupp (MCU-PH, MD), Elise Kaspi (AHU, PharmD, PhD)

### Thématique :

Nous sommes l'une des 8 équipes de recherche de l'Unité INSERM 910 « *Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle* », dirigée par le Pr Nicolas Lévy, et localisée à la Faculté de Médecine Timone. Notre équipe s'intéresse aux **pathologies du vieillissement** et en particulier, aux maladies du **vieillessement accéléré d'origine génétique**. Nous avons identifié en 2003, le gène (*LMNA*, codant pour la lamine A, une protéine nucléaire) impliqué la **Progeria de Hutchinson-Gilford** (De Sandre-Giovannoli et al., 2003). Ce syndrome, connu depuis la fin du XIX siècle, est une maladie génétique grave, et heureusement rare, caractérisée par un vieillissement prématuré et accéléré aboutissant inéluctablement au décès du patient vers l'âge de 13 ans, le plus souvent par infarctus du myocarde.



10 mois



14 ans

Patient atteint de Progeria de Hutchinson-Gilford à l'âge de 10 mois et à l'âge de 14 ans.

(DeBusk, 1972)

Nous avons montré que la mutation identifiée entraîne la production d'une protéine anormale (la « progérine ») qui s'accumule dans les cellules où elle est ancrée à l'enveloppe nucléaire par un groupement farnésyl, exerçant des effets toxiques. En 2008, notre équipe a montré une efficacité préclinique sur plusieurs paramètres, d'un traitement pharmacologique associant deux molécules (une statine et un aminobiphosphonate), visant à inhiber la farnésylation de la progérine, à la fois *in vitro* (fibroblastes dermique de patients) et dans un modèle de souris avec vieillissement accéléré (*Zmpte24<sup>-/-</sup>*) (Varela et al., 2008). Ces travaux ont débouché en octobre 2008, soit seulement 5 ans après l'identification de la mutation causale, sur un **essai thérapeutique** monocentrique à recrutement européen dirigé par N. Lévy, basé à l'Hôpital d'Enfants de la Timone, auquel notre Laboratoire hospitalier participe. Parallèlement à cet essai, nous travaillons au sein de notre équipe au **développement de nouvelles approches thérapeutiques**, qui pourraient se substituer ou être complémentaires du traitement actuellement testé. Ceci passe par une meilleure connaissance de la physiopathologie de ce syndrome et des syndromes apparentés (syndromes progéroïdes).

## Projet de recherche :

Le projet proposé, détaillé ci-dessous, est un **projet de recherche translationnel** portant sur l'étude du **rôle des microARNs**, petits ARNs non-codants (19 à 25 nucléotides) qui participent à la régulation de l'expression des gènes, **au cours du vieillissement physiologique et pathologique**. Il sera réalisé en lien étroit entre notre Laboratoire hospitalier de Biologie Cellulaire et l'Unité INSERM 910

### ETUDE DE L'EXPRESSION DES MICROARNs AU COURS DU VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

A ce jour, le rôle des microARNs (miARNs) au cours du vieillissement a été peu étudié chez les mammifères. De rares travaux ont été publiés sur l'expression des miARNs dans le domaine du vieillissement prématuré, principalement par l'étude d'un modèle murin de la progeria.

L'**objectif** du travail proposé consiste à **étudier l'expression des miARNs au cours du vieillissement en prenant en particulier comme modèle, le vieillissement accéléré chez l'homme (HGPS et syndromes progéroïdes) et la souris (modèle murin de la progeria KI G609G, généré par notre équipe)**, ce qui n'a jamais été réalisé à ce jour. Il s'agira dans un premier temps, d'établir un **profil d'expression des miARNs (miRNome) à partir de fibroblastes primaires de : 1/ patients HGPS ou atteints de syndromes progéroïdes et de témoins appariés sur l'âge ; 2/ sujets sains jeunes et âgés ; 3/ souris KI G609G HGPS à l'état homozygote, hétérozygote (phénotype modéré) et souris sauvages.**

Les résultats de travail permettront, en identifiant des **miARNs dérégulés** associés au vieillissement physiologique ou pathologique, d'étudier leurs **gènes cibles**, et de caractériser de **nouvelles voies potentiellement impliquées dans le « processus du vieillissement »**. Les miARNs les plus pertinents seront testés dans les différents tissus du modèle murin KI (cœur, muscles squelettique, peau, ...). Enfin, **des « miR-mimics »** (augmentant l'activité d'un miARN) **ou des « antagomiR »** (bloquant l'activité d'un miARN) seront utilisés pour confirmer *in vitro*, le rôle de miARNs dérégulés, et pourront aussi être testés *in vivo* dans notre modèle de souris KI HGPS, comme **nouvelle approche thérapeutique** dans le vieillissement prématuré.

Cette étude représente **une étape clé** afin de comprendre **le rôle des miARNs au cours du vieillissement physiologique et pathologique**, d'identifier de **nouveaux biomarqueurs** et de **nouvelles cibles thérapeutiques** dans le vieillissement prématuré.

## Cursus :

Master 2 Recherche : Pathologie Humaine - Spécialité « Génétique Humaine et Médicale »  
Ecole Doctorale : ED Science de la Vie et de la Santé (EDSVS), AMU

**Débouchés :** Industrie, Etablissements publics de Recherche

## Contacts :

Patrice Roll ([patrice.roll@univ-amu.fr](mailto:patrice.roll@univ-amu.fr))  
Pierre Cau ([pierre.cau@univ-amu.fr](mailto:pierre.cau@univ-amu.fr))

## **Publications de l'équipe (5 dernières années) :**

1. Perrin S., Cremer J., Roll P., Faucher O., Ménard A., Reynes J., Dellamonica P., Naqvi A., Micallef J., Jouve E., Tamalet C., Solas C., Pissier C., Arnoux I., Nicolino-Brunet C., Espinosa L., Lévy N., Kaspi E., Robaglia-Schlupp A., Poizot-Martin I., Cau P. HIV-1 infection and first line ART induced differential responses in mitochondria from blood lymphocytes and monocytes: the ANRS EP45 "Aging" study. *PLoS One* 2012;7(7):e41129.
2. Perrin S., Cremer J., Faucher O., Reynes J., Dellamonica P., Micallef J., Solas C., Lacarelle B., Stretti C., Kaspi E., Robaglia-Schlupp A., Nicolino-Brunet C., Tamalet CN., Lévy N., Poizot-Martin I., Cau P., Roll P. HIV Protease Inhibitors Do Not Cause the Accumulation of Prelamin A in PBMCs from Patients Receiving First Line Therapy: The ANRS EP45 "Aging" Study. *PLoS One* 2012;7(12):e53035.
3. Lee H.Y., Huang Y., Bruneau N., Roll P., Roberson E.D.O., Hermann M., Quinn E., Maas J., Edwards R., Ashizawa T., Baykan B., Bhatia K., Bressman S., Bruno M.K., Brunt E.R., Caraballo R., Echenne B., Fejerman N., Frucht S., Gurnett C.A., Hirsch E., Houlden H., Jankovic J., Lee W.L., Lynch D.R., Mohamed S., Müller U., Nespeca M.P., Renner D., Rochette J., Rudolf G., Saiki S., Soong B-W, Swoboda K.J., Tucker S., Wood N.W., Hanna M., Bowcock A., Szepetowski P., Fu Y-H., Ptáček L.J. Mutations in the novel protein PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Reports* 2012 January 26;1:2-12.
4. Blandin G, Beroud C, Labelle V, Nguyen K, Wein N, Hamroun D, Williams B, Monnier N, Rufibach LE, Urtizberea JA, Cau P, Bartoli M, Lévy N, Krahn M. UMD-DYSF, a novel locus specific database for the compilation and interactive analysis of mutations in the dysferlin gene. *Hum Mutat.* 2011 Dec 29.
5. Sakr L, Roll P, Payan MJ, Liprandi A, Dutau H, Astoul P, Robaglia-Schlupp A, Loundou A, Barlesi F. Cytology-based treatment decision in primary lung cancer: Is it accurate enough? *Lung Cancer.* 2011 Oct 3.
6. Dutour A, Roll P, Gaborit B, Courrier S, Alessi MC, Tregouet DA, Angelis F, Robaglia-Schlupp A, Lesavre N, Cau P, Lévy N, Badens C, Morange PE. High prevalence of laminopathies among patients with metabolic syndrome. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 1;20(19):3779-86.
7. Roll P, Sanlaville D, Cillario J, Labalme A, Bruneau N, Massacrier A, Délepine M, Dessen P, Lazar V, Robaglia-Schlupp A, Lesca G, Jouve E, Rudolf G, Rochette J, Lathrop GM, Szepetowski P. Infantile convulsions with paroxysmal dyskinesia (ICCA syndrome) and copy number variation at human chromosome 16p11. *PLoS One.* 2010 Oct 29;5(10):e13750.
8. Jamali S, Salzmann A, Perroud N, Ponsolle-Lenfant M, Cillario J, Roll P, Roeckel-Trevisiol N, Crespel A, Balzar J, Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Pataria E, Baumgartner C, Zimprich A, Zimprich F, Malafosse A, Szepetowski P. Functional variant in complement C3 gene promoter and genetic susceptibility to temporal lobe epilepsy and febrile seizures. *PLoS One.* 2010 Sep 16;5(9).
9. Krahn M, Wein N, Bartoli M, Lostal W, Courrier S, Bourg-Alibert N, Nguyen K, Vial C, Streichenberger N, Labelle V, DePetris D, Pécheux C, Leturcq F, Cau P, Richard I, Lévy N. A naturally occurring human minidysferlin protein repairs sarcolemmal lesions in a mouse model of dysferlinopathy. *Sci Transl Med.* 2010 Sep 22;2(50):50ra69.
10. Roll P, Vernes SC, Bruneau N, Cillario J, Ponsolle-Lenfant M, Massacrier A, Rudolf G, Khalife M, Hirsch E, Fisher SE, Szepetowski P. Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex. *Hum Mol Genet.* 2010 Dec 15;19(24):4848-60. Epub 2010 Sep 21.
11. Rochette J, Roll P, Fu YH, Lemoing AG, Royer B, Roubertie A, Berquin P, Motte J, Wong SW, Hunter A, Robaglia-Schlupp A, Ptacek LJ, Szepetowski P. Novel familial cases of ICCA (infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis) syndrome. *Epileptic Disord.* 2010 Sep;12(3):199-204.
12. Gaudy-Marqueste C, Roll P, Esteves-Vieira V, Weiller PJ, Grob JJ, Cau P, Lévy N, De Sandre-Giovannoli A. LBR mutation and nuclear envelope defects in a patient affected with Reynolds syndrome. *J Med Genet.* 2010 Jun;47(6):361-70.
13. Wein N, Krahn M, Courrier S, Bartoli M, Salort-Campana E, Nguyen K, Fernandez C, Pouget J, Fossat C, Depetris D, Leturcq F, Cau P, Levy N. Immunolabelling and flow cytometry as new tools to explore dysferlinopathies. *Neuromuscul Disord.* 2010 Jan;20(1):57-60.
14. Renard D, Fourcade G, Milhaud D, Bessis D, Esteves-Vieira V, Boyer A, Roll P, Bourgeois P, Levy N, De Sandre-Giovannoli A. Novel LMNA mutation in atypical Werner syndrome presenting with ischemic disease. *Stroke.* 2009 Feb;40(2):e11-4.
15. Royer-Zemmour B, Ponsolle-Lenfant M, Gara H, Roll P, Lévêque C, Massacrier A, Ferracci G, Cillario J, Robaglia-Schlupp A, Vincentelli R, Cau P, Szepetowski P. Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR. *Hum Mol Genet.* 2008 Dec 1;17(23):3617-30.
16. Pereira S, Massacrier A, Roll P, Vérine A, Etienne-Grimaldi MC, Poitelon Y, Robaglia-Schlupp A, Jamali S, Roeckel-Trevisiol N, Royer B, Pontarotti P, Lévêque C, Seagar M, Lévy N, Cau P, Szepetowski P. Nuclear localization of a novel human syntaxin 1B isoform. *Gene.* 2008 Nov 1;423(2):160-71.
17. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suárez MF, Cau P, Cadiñanos J, Osorio FG, Foray N, Cobo J, de Carlos F, Lévy N, Freije JM, López-Otín C. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med.* 2008 Jul;14(7):767-72.
18. Pereira S, Bourgeois P, Navarro C, Esteves-Vieira V, Cau P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. HGPS and related premature aging disorders: from genomic identification to the first therapeutic approaches. *Mech Ageing Dev.* 2008 Jul-Aug;129(7-8):449-59.