

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
Équipe Interface entre Développement et Environnement
UMR 7216- Epigénétique et destin cellulaire (EDC)
35 rue Hélène Brion
75013 Paris

Téléphone : 01 57 27 89 25

Mail : valerie.mezger@u-paris.fr

Site internet : <http://parisepigenetics.com/dei/>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Valérie Mezger

Intitulé de l'équipe d'accueil :
Interface entre Développement et Environnement

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Valérie MEZGER

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

L'équipe dirigée par Valérie MEZGER, étudie les mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu lors d'un stress, qui modifient l'expression génique et les signatures épigénétiques, interférant ainsi avec les voies de signalisations impliquées dans le développement du cortex cérébral. L'équipe étudie en particulier l'effet de l'action du **facteur de transcription HSF2** et a montré qu'il s'associe à des partenaires chromatiniens impliqués dans la mise en place de marques épigénétiques. Cette problématique est abordée par trois axes distincts :

- Caractérisation des altérations neurales du mutant *Hsf2*KO (resp. V. Dubreuil, MCU)
- Études des perturbations épigénétiques induites par des stress périnataux dans des modèles murins (Resp. D. Sabéran-Djoneidi, MC HC)
- Études du potentiel thérapeutique des voies de réponse au stress dans les pathologies neurales en utilisant des organoïdes cérébraux produits à partir de cellules de patients (Resp. A. de Thonel, CR1 Inserm)

Titre du projet de stage : Etude du dimorphisme sexuel en réponse à l'alcoolisation prénatale dans le cerveau de souris embryonnaire.

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :
DELARA SABERAN-DJONEIDI (MCU HC, HDR)

Équipe « Interface entre Développement et Environnement »
UMR7216 Épigénétique et destin cellulaire (EDC)
Université de Paris
Bâtiment Lamarck – Case courrier 7042
35, rue Hélène Brion
75205 Paris Cedex 13
Tél : 01 57 27 89 25
Mobile : 06 31 85 42 92
Fax : 01 57 27 89 12
delara.saberan@u-paris.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Ce projet est dans la continuité des travaux de thèse de A. Duchateau et poursuivis par elle-même dans le cadre d'un post-doc de transition (financement EUR GENE), sous la direction de D. Sabéran-Djoneidi. Il porte sur l'étude des effets d'une exposition prénatale à l'alcool (EPA) sur l'épigénome et le transcriptome du cerveau embryonnaire et la contribution à ces perturbations des voies de réponses au stress.

Le cerveau fœtal est vulnérable aux stress environnementaux comme l'EPA, première cause non génétique de retard mental. Ce stress induit un large spectre de défauts neurodéveloppementaux dont la gravité diffère selon le sexe. Bien que ce dimorphisme sexuel ait souvent été décrit, les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été mis en lumière.

Les travaux de l'équipe ont permis de montrer que le facteur de transcription HSF2 est un acteur majeur de la réponse à l'EPA dans le cerveau en développement. Nécessaire au développement physiologique du cortex, il conduit, cependant, en contexte de stress, associé à son homologue HSF1, à des anomalies du développement cérébral, en se redistribuant sur d'autres cibles géniques que celles de son répertoire physiologique. Par ailleurs, par ses interactions avec de nombreux acteurs de la modulation de l'épigénome (HDAC, HAT, DNMT...), HSF2 est un médiateur potentiel des perturbations de l'épigénome observées en conditions de stress.

Notre but est de caractériser les perturbations précoces induites par une EPA (de type « *binge drinking* »), et de mettre en évidence les impacts différentiels de ce stress, en fonction du sexe de l'embryon. À cette fin, le laboratoire a produit des données de séquençage à haut débit, permettant une cartographie (i) du méthylome de l'ADN (EpiCapture), (ii) du transcriptome (*RNA-seq*), (iii) de l'occupation à l'échelle du génome (cibles) des facteurs de transcription HSF1 et HSF2 (*ChIP-seq*). Afin d'explorer la contribution des voies de stress, la cartographie est réalisée sur le cortex fœtal dans des souris *Hsf2* sauvages et *Hsf2*KO.

Sur la base des études bio-informatiques et biostatistiques (BIBS) en cours, l'étudiant.e M2 analysera et validera les résultats observés, en ciblant les régions génomiques impliquées dans un différentiel de réponse au stress selon le sexe. Toutes les compétences sous-tendant ces techniques de pointe sont présentes dans l'équipe. Les Plateformes d'*Épigénomique Fonctionnelle* et *BIBS* de l'Unité constitueront également un appui technologique fort.

Cette cartographie et analyse différentielle ouvrira la voie à la compréhension de la réponse moléculaire à un stress alcoolique aigu prénatal en tenant compte des spécificités de réponse en fonction du sexe.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

A partir d'échantillons de cortex embryonnaires déjà prélevés :

Analyse de la méthylation de l'ADN par **Pyroséquençage**,

Etude de la transcription par **RTq-PCR**.

Etude des sites de fixation de HSF2 et HSF1 par **ChIP-qPCR**.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

En gras et souligné les personnes que j'ai encadrées. En bleu, les publications déposées en *preprint* sur le site « *Open Access* » BioRxiv.

1. de Thonel A^{§,*}, Ahlskog J[§], Abane R, Pires G, Dubreuil V, Bertelet J, Aalto A, Naceri S, Cordonnier M, Benasolo C, Sanial M, **Duchateau A**, Vihervaara A, Christer Puustinen M, **Miozzo F**, **Henry M**, **Bouvier D**, Concordet JP, Fergelot P, Lebigot E, Verloes A, Gressens P, Lacombe D, Gobbo J, Garrido C, Westerheide SD, Petitjean M, Taboureau O, Rodrigues-Lima F, Lancaster M, Passemart S, **Sabéran-Djoneidi D**, Sistonen L^{&,*}, Mezger V^{&,*}. &Co-corresponding, § Co-first, *Co-last. *CBP/p300-dependent acetylation and stabilization of HSF2 are compromised in the rare disorder, Rubinstein-Taybi syndrome*. **BIORXIV/2018/481457**
2. **Schang AL**, van Steenwinckel J, Lipecki J, Rich C, Wolley-Allen K, Dyer N, Le Charpentier T, Ott S^{&,*}, Mezger V^{&,*}, **Sabéran-Djoneidi D**^{&,*}, Gressens P*.
* **Co-last authors**; & **Co-corresponding authors**.
Discordant perturbations of transcriptome and epigenome landscapes highlight dual roles of proinflammatory players in normal and IL1B-compromised OPC maturation trajectory in a prenatal model of diffuse white matter injury. **BIORXIV/2018/411702**

3. Drissi I, Deschamps C, Alary, R, Robert A, Dubreuil V, **Mohamed, M**, Le Mouël A, **Sabéran-Djoneidi D**, Mezger V, Naassilla M, Pierrefiche O
Role of Heat Shock Transcription Factor 2 (HSF2) in the NMDA-dependent neuroplasticity induced by chronic ethanol intake in mouse hippocampus.
(2020) In revision in Addiction Biology.
4. **Duchateau A.** & **Sabéran-Djoneidi D.** *Analyse des troubles neurodéveloppementaux à la lumière des modifications de l'épigénome : exemple du syndrome d'alcoolisation foétale.* **Chapitre de livre** au sein de *La révolution biotechnologique et la médecine de demain.* **(2020) in press** printemps 2020. **Editions Doin** (John Libbey Eurotex).
5. Joutsen J*, Da Silva AJ*, Luoto JC, Budzynski MA, Nylund AS, de Thonel A, Concordet JP, Mezger V, **Sabéran-Djoneidi D**, Henriksson E, Sistonen L.
Heat Shock Factor 2 Protects against Proteotoxicity by Maintaining Cell-Cell Adhesion.
(2020) Cell Report Jan 14;30(2):583-597. PMID: 31940498 * Co-first.
6. **Miozzo F**, Arnould H, de Thonel A, **Schang AL**, **Sabéran-Djoneidi D**, Baudry A, Schneider B, Mezger V.
Alcohol exposure promotes DNA methyltransferase DNMT3A upregulation through reactive oxygen species-dependent mechanisms.
(2018) Cell Stress Chaperones. Jan;23(1):115-126. PMID: 28712054. **Article ayant fait la couverture du numéro de la revue.**
7. **Schang AL**, **Sabéran-Djoneidi D***, Mezger V*
The impact of epigenomic next-generation sequencing approaches on our understanding of neuropsychiatric disorders.
(2018) Clin Genet. Mar;93(3):467-480. **Invited Review.** * co-last authors. PMID: 28696507
8. **Miozzo F**, **Sabéran-Djoneidi D**, Mezger V.
HSFs, Stress Sensors and Sculptors of Transcription Compartments and Epigenetic Landscapes.
(2015) J Mol Biol. Dec 4;427(24):3793-816. **Invited Review.** PMID:26482101

| |
|-----------------------------|
| Autres informations: |
|-----------------------------|

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement.

- Kévin DAUPIN (RESPONSABLE V. DUBREUIL), se présente pour un concours BioSPC. Pour débiter une thèse au 1^{er} Octobre 2020.
- Oumaima RAJIMI (RESPONSABLE A. DE THONEL), ne souhaite pas poursuivre en thèse.

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Encadrement de Thèse :

- A. DUCHATEAU (Ecole doctorale BIOSPC, **SOUTENANCE 18.12.19**), ALLOCATION DOCTORALE DU MESR 2016-2019, RESPONSABLE, D. SABERAN-DJONEIDI, actuellement en post-doctorat de transition dans notre équipe (financement EUR GENE)
- F. MIOZZO (Ecole doctorale Gc2iD, **SOUTENANCE 26.09.14**), ALLOCATION DOCTORALE DU CNRS (2011-2014). RESPONSABLES V. MEZGER (50%)/D. SABERAN-DJONEIDI (50%) en post-doctorat à l'université de Genève équipe de E. Nagoshi's ("Behavioural neuroscience and neurodegeneration")

Encadrement EPHE

- M. MOHAMED (EPHE, 2014-2018, **SOUTENANCE 13.09.2018**), RESPONSABLES D. SABERAN-DJONEIDI (70%)/ V. DUBREUIL (30%), technicienne dans l'équipe (CNRS).

Encadrement de M2 :

- P. PARDESSUS (M2, médecin réanimateur, **2019/2020**). Codirection Collaboration avec V. DEGOS, dans l'unité Inserm dirigée par P.GRESSENS (Hôpital R. Debré, Paris). RESPONSABLE AU SEIN DE L'EQUIPE D. SABERAN-DJONEIDI (30%)
- A. JACQUENS (M2, médecin réanimateur, **2017/2018**). Codirection Collaboration avec V. DEGOS, dans l'unité Inserm dirigée par P.GRESSENS (Hôpital R. Debré, Paris), RESPONSABLE AU SEIN DE L'EQUIPE D. SABERAN-DJONEIDI (30%), en thèse dans l'équipe de V. Degos.
- A. DUCHATEAU (M2 BC2TT, **2016**), RESPONSABLE, D. SABERAN-DJONEIDI, a poursuivi en thèse dans l'équipe (soutenance le 18 dec 2019) et est actuellement en post-doctorat dans l'équipe.
- G. PIRES (M2 MEG, **2016**) RESPONSABLE, A. DE THONEL, actuellement en thèse à New York (université de New York)

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?

Cette proposition de stage s'adresse à **un étudiant scientifique (idéalement Névé Auperin)**

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui !