



FSD

**Fiche d'information préliminaire
pour un projet de coopération internationale**

Type de projet : *IRP*

Création / ~~Renouvellement~~

Pays concerné : Danemark

Dossier suivi par : Rebecca ABRAHMI

Date de transmission au FSD : 18 mai 2022

Titre du projet : Causes ancestrales de l'obésité : Étude de la transmission par les spermatozoïdes

Date de début du projet : 1^{er} Juillet 2022

Durée prévisionnelle du projet : 5 ans

Partenaires français du projet

Nom du coordinateur : Prof. Romain Barrès

Laboratoire de rattachement du coordinateur : Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC), Valbonne

Institut CNRS : **Institut des Sciences Biologiques (INSB)**

Autres organismes et laboratoires : N/A

Partenaire(s) étranger(s)

Pays concerné(s) : Danemark

Nom du coordinateur : Prof. Romain Barrès

Organisme et laboratoire de rattachement du coordinateur : Center for Basic Metabolic Research (CBMR), Université de Copenhague

Autres organismes et laboratoires : N/A

Domaines scientifiques concernés par cette coopération *Métabolisme, Obésité, Epigénétique, Biologie de la reproduction*

Programme scientifique concis

Etat de l'art

Notre compréhension des mécanismes de l'hérédité a subi un changement de paradigme. Le professeur Barrès et son équipe ont largement contribué à la découverte historique selon laquelle les facteurs d'alimentation pré-fécondation modulent le phénotype de la descendance (de Castro Barbosa et al., 2019 ; de Castro Barbosa et al., 2016 ; Donkin et Barres, 2018 ; Ng et al., 2010). Ces observations indiquent que le mode de vie préconceptionnel influence le métabolisme et la santé de nos enfants. L'équipe a été la première à identifier que les signaux épigénétiques des spermatozoïdes sont sensibles aux facteurs environnementaux tels que la perte de poids et l'exercice (Donkin et al., 2016 ; Ingerslev et al., 2018). Dans le sperme humain, nous avons identifié des zones de variabilité épigénétique à proximité de gènes contrôlant le développement du système nerveux central (Donkin et al., 2016 ; Ingerslev et al., 2018). Nous appelons ces régions Gametic Hotspots of Epigenetic Variation (GHEV) et postulons que ces régions ont la capacité d'être remodelées en réponse à des stress environnementaux. Nous émettons l'hypothèse qu'en réponse à des facteurs environnementaux, la variation épigénétique des GHEV contribue à la prédisposition à développer des troubles métaboliques et du système nerveux central tels que l'obésité et l'autisme.

Objectifs

Cette recherche vise à étudier les mécanismes par lesquels les facteurs environnementaux avant la conception modulent le phénotype de la descendance. Nous utiliserons une approche de géométrie nutritionnelle (Objectif Ia) pour identifier la composition en macronutriments de l'alimentation paternelle qui est essentielle pour induire l'hérédité épigénétique. A l'aide d'une stratégie comparative (Objectif Ib), nous tenterons d'identifier, s'il existe, le dénominateur commun d'hérédité épigénétique susceptible d'être conservé entre espèces animales. Nous combinerons nos données de conformation de la chromatine et nos analyses épigénomiques pour (Objectif Ic) identifier l'effet du stress nutritionnel sur la conformation de la chromatine et l'activité activatrice dans les tissus de la progéniture. Nous utiliserons des outils biotechnologiques de pointe pour modifier l'épigénome de manière ciblée et (Id) déterminer le rôle de la méthylation du GHEV sur la différenciation et la fonction cellulaire. Cet axe de recherche permettra une compréhension fine des mécanismes contrôlant l'hérédité épigénétique et ouvrira la voie à de nouvelles stratégies nutritionnelles avant la conception. Il bénéficie des partenariats noués dans le cadre du consortium GECKO (Gametic Epigenetics Consortium against Obesity) que dirige le Pr Barrès. Ce consortium, organisé en partenariat avec l'Université de Chicago, l'Université de Sydney, l'Université de Copenhague et récemment le CNRS – IPMC, emploie une vingtaine de personnes et intègre une plateforme bioinformatique composée de 6 chercheurs en bioinformatique à plein temps. Il dispose d'un budget confortable de 8 millions d'euros alloués sur la période 2019-2025.

Complémentarité des équipes

Cet IRP consolidera les passerelles entre les institutions françaises et danoises et les chercheurs aux compétences interdisciplinaires, un besoin essentiel pour la conduite de la recherche GECKO. En finançant des voyages et séjours de courte durée entre scientifiques en France et au Danemark, l'IRP consolidera la collaboration du consortium. L'exploration des mécanismes par lesquels notre alimentation influence le développement du système nerveux central ne pourrait se faire sans la contribution de scientifiques aux compétences variées en épigénétique, bioinformatique, nutrition et neurosciences. L'apport de la plateforme bioinformatique du CBMR et l'expertise en épigénétique et génomique permettront de faire avancer en synergie les recherches du consortium GECKO.

Rappel du contexte de la coopération et des relations existantes

Une collaboration a été initiée en 2019 entre le Pr Romain Barrès et le Dr Jean-Louis Nahon, le Directeur de l'IPMC. En 2020, un accord de collaboration formel avec un budget de 96k€ a été conclu entre le consortium GECKO et le Dr Nahon pour explorer les facteurs impliqués dans la régulation de l'appétit. En 2021, le Pr Barrès a été recruté comme directeur de recherche (DR2) au CNRS pour implanter des activités de recherche à l'IPMC. À l'automne 2021, une délégation du CNRS comprenant le Dr Emmanuel Brouillet et le Dr Christian Muchardt a visité le CBMR à Copenhague, où un intérêt commun à établir une collaboration formelle entre le CBMR et l'IPMC a été identifié. En particulier, une opportunité a été identifiée pour faciliter une collaboration fertilisante croisée entre le CBMR et le CNRS dans le cadre du GECKO, un consortium financé par la Fondation Novo Nordisk avec un budget de plus de 8 M€ sur la période 2019-2025. Depuis lors, cinq séjours de courte durée à Copenhague du Prof. Barrès, qui conserve une affiliation de 20% avec l'Université de Copenhague ont eu lieu, et un accord de la Fondation Novo Nordisk pour relocaliser certains fonds (250k€ par an) à l'IPMC a été obtenu. En avril 2022, une retraite du GECKO

a eu lieu à Copenhague, où sept membres du personnel de l'IPMC dont le Dr Carole Rovère qui est associée à cet IRP.

Résultats attendus du projet

Une compréhension détaillée des mécanismes contrôlant l'hérédité épigénétique dans l'obésité ouvrira la voie à des stratégies précliniques de prévention de l'obésité. À la fin du programme, l'équipe aura identifié les composants essentiels de l'alimentation préconceptionnelle qui influencent l'épigénome du sperme et qui peuvent influencer le risque de développer l'obésité chez les prochaines générations humaines. Ces nouvelles connaissances serviront de base à la définition de recommandations alimentaires préconceptionnelles sûres, qui ont d'importantes implications sociétales. En fournissant un aperçu de l'effet de la méthylation de l'ADN sur les mutations de novo de l'ADN, cette recherche abordera également des questions fondamentales au-delà du domaine de la recherche sur l'obésité, telles que la plasticité des génomes des vertébrés, qui a le potentiel de révolutionner les dogmes actuels sur l'adaptation et l'évolution des espèces.

Perspectives industrielles ou attendues du projet

Nous ne prévoyons pas d'application industrielle du projet. Notre ambition est plutôt d'être en mesure d'établir des directives diététiques pour les couples avant la conception afin de maximiser la santé de la prochaine génération.

Avantages attendus de la collaboration pour le/les laboratoire(s) français

Nous prévoyons que pour le laboratoire partenaire français, l'IPMC à Sophia Antipolis, ce projet permettra de participer à un consortium international composé de chercheurs principaux de renom à Sydney, Copenhague et Chicago. Le professeur Simpson est directeur académique du Centre Charles Perkins de l'Université de Sydney, professeur à l'École des sciences de la vie et de l'environnement et directeur exécutif d'Obesity Australia. Le professeur Marcelo Nobrega est professeur de génétique humaine, président du comité de génétique, de génomique et de biologie des systèmes et du comité de génétique, de génomique et de biologie des systèmes à l'Université de Chicago.

L'IRP permettra aux jeunes scientifiques en début de carrière de l'IPMC en France de se rendre à Copenhague et de se familiariser avec un environnement international et de développer leur réseau professionnel.

Enfin, le financement du CNRS sur le consortium GECKO est considéré comme un effort collaboratif et facilitera la création d'IPMC en tant que 4ème partenaire du consortium avec un budget de plus de 250k€ par an.

Apports dans le projet du/des laboratoire(s) français

L'expertise en neurobiologie de l'IPMC de Sophia Antipolis est essentielle pour propulser GECKO et tester l'hypothèse selon laquelle la nutrition ancestrale modifie le comportement phénotypique de la progéniture. De toute évidence, l'expertise exceptionnelle de l'IPMC (l'équipe française) en neurobiologie constitue un avantage considérable pour le GECKO et le projet, car nos résultats préliminaires ont identifié que les gènes contrôlant le développement du système nerveux central sont particulièrement sujets aux variations épigénétiques du sperme. Notre observation selon laquelle le comportement de la progéniture est influencé par la nutrition paternelle avant la conception soutient fortement la nécessité de mener d'autres expérimentations animales à BIONEIA (voir la description du projet) à Sophia Antipolis et à l'IPMC en France.

Apports dans le projet du/des laboratoire(s) étrangers

Le *Center for Basic Metabolic Research* (CBMR) est un centre d'excellence localisé à la faculté des sciences de la santé à l'Université de Copenhague. La collaboration avec ce centre permettra l'accès à des installations technologiques de premier plan telles que les plateformes de séquençage en génomique et protéomiques et cellules seules. Le CBMR apportera une expertise de premier ordre en matière de bio-informatique appliquée au projet de l'IRP, ainsi que qu'un apport intellectuel et expertise dans le champ des maladies métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2.

Identification des risques au regard de la PPST et mesures proposées pour limiter ces risques

Compte tenu de la nature non industrielle du projet, nous n'identifions aucun risque lié au PPST.

Budget prévisionnel

Pour chaque année, nous demandons un financement pour 10 visites à Copenhague comprenant les billets d'avion, l'hébergement et la nourriture pendant 5 jours.

Trajet vers et depuis l'aéroport de Nice/parking	100€
Billet d'avion Nice – Copenhague A/R	500€
Hébergement, 5 jours @120€/jour	600€
Dépenses alimentaires @50€/jour	250€
Transport à Copenhague	25€
Total	1475€

Un budget de 15 000€ par an permettra une visite par mois hors juillet et août. Ces visites seront effectuées par le Coordonnateur ou les membres de l'équipe en France.

Pour 2022, nous demandons un budget pour 5 visites soit 7500€

Avis de l'Institut