

Sujet : Apport des modifications épigénétiques liées aux anomalies vasculaires rétiniennes et cérébrales dans le diagnostic des troubles causés par une alcoolisation foetale

Acronyme : EpiAlcoRet

Direction de thèse : BRASSE-LAGNEL Carole

Unité de recherche : CBG

Etablissement : Université Rouen Normandie

Type de financement : N°2 sur liste complémentaire

Contact : Carole.lagnol@univ-rouen.fr

La consommation d'alcool au cours de la grossesse constitue une cause majeure de troubles du comportement et de handicap nommés troubles causés par l'alcoolisation foetale ou TCAF. En France, la prévalence de ce syndrome est de l'ordre de 1 sur 100 naissances avec une proportion nettement plus élevée en Normandie. Alors qu'il est possible pour un clinicien d'établir un diagnostic néonatal de l'atteinte la plus sévère encore connue sous le nom de Syndrome d'Alcoolisation Foetale (SAF), une majorité des enfants TCAFs va échapper à un diagnostic précoce en raison de l'absence d'outils de diagnostic. Ces enfants pourtant atteints de troubles cognitifs parfois importants seront dans le meilleur des cas diagnostiqués vers 5-6 ans sur la base de différents troubles comme des troubles de l'attention ou de l'apprentissage les menant à un échec scolaire. Plusieurs années de prise en charge sont alors perdues. A l'âge adulte, les personnes atteintes de TCAF font encore face à un large éventail de problèmes cognitifs et comportementaux et font souvent l'objet d'explorations génétiques et paracliniques extensives et complexes, qui pourraient s'avérer partiellement inutiles en cas de diagnostic préétabli de TCAF. Le diagnostic précoce des enfants TCAFs constitue donc un défi pour les cliniciens afin d'offrir à ces enfants une prise en charge à une période où la plasticité cérébrale est maximale, c'est à dire avant 5 ans. Des travaux récents du laboratoire U1245, ont révélé des effets néfastes de l'alcoolisation *in utero* sur la mise en place des vaisseaux dans deux structures du système nerveux central, le cortex cérébral et la rétine. En particulier, ces travaux ont apporté un nouvel éclairage sur l'impact d'une exposition prénatale à l'alcool en illustrant un lien développemental entre le réseau neuronal et le réseau vasculaire. Ce travail a, entre autres, permis de démontrer le potentiel diagnostique des anomalies vasculaires rétiniennes pouvant être mises en évidence par l'imagerie du fond d'oeil. Mais ces résultats mettent également en lumière la méconnaissance des processus moléculaires pouvant être à l'origine de la dérégulation de l'expression de gènes impliqués dans les anomalies de l'angiogenèse. En effet, les atteintes morphologiques vasculaires sont à rapprocher d'une dérégulation de l'expression de différents acteurs de l'angiogenèse, ce qui ouvre alors de nouvelles pistes pour la mise en évidence de nouveaux outils de diagnostic d'atteinte cérébrale dans un contexte d'alcoolisation foetale. Parmi les nouveaux biomarqueurs potentiels, les modifications épigénétiques qui sont étroitement liées au niveau d'expression des gènes, peuvent contribuer de façon significative au développement des désordres cérébraux. En effet, il est maintenant connu que des changements anormaux d'ordre épigénétique pouvant être induits par des facteurs environnementaux pendant la période de développement embryonnaire, peuvent entraîner des conséquences durables sur le phénotype et être à l'origine d'anomalies développementales et de troubles du neurodéveloppement.

L'objectif du projet EpiAlcoRet est alors de caractériser les effets d'une exposition prénatale à l'alcool sur les mécanismes épigénétiques liés à l'acétylation des histones et à la méthylation

de l'ADN, et plus particulièrement au niveau des promoteurs des gènes impliqués dans l'angiogenèse. Dans ce projet, nous proposons une étude préclinique à partir d'un modèle murin d'alcoolisation foetale qui vise à i) **caractériser une signature épigénétique des effets de l'alcool sur l'angiogenèse rétinienne et cérébrale** et, ii) **l'identification de marques épigénétiques au niveau circulant**. De plus, une meilleure connaissance des mécanismes épigénétiques qui sous-tendent les effets neurovasculaires d'une exposition prénatale à l'alcool aidera à mieux comprendre le processus pathologique des troubles causés par une alcoolisation foetale voire identifier de nouvelles pistes thérapeutiques.

Prenatal alcohol exposure (PAE) is one of the main causes of mental retardation worldwide and the primary cause of mental retardation in industrialized countries. The global prevalence of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) among children and youth in the general population was estimated to be 1 per 100 population. Fetal alcohol syndrome (FAS) is the most severe expression of FASD and characterized by facial dysmorphism, growth retardation and cognitive disabilities. Early FAS diagnosis is based on the presence of these dysmorphisms and growth retardation which are often not observed in FASD newborns. Indeed, PAE causes a continuum of disabilities and most children with PAE do not exhibit the characteristic physical features of FAS. While infants with FASD present neurobehavioral disabilities (attention deficits, hyperactivity), they frequently remain undetected until they are school age. Consequently, whereas diagnosing FASD as early as possible is important for the most appropriate interventions, it remains a challenge for clinicians. Beside developmental lesions, which are a devastating consequence of prenatal alcohol exposure (PAE), we previously showed that PAE affects cortical and retinal vasculature acting especially on angiogenesis. As angiogenesis and neurogenesis are concomitant, we hypothesized that vascular disorders could contribute in PAE neuronal disorders. However, the molecular mechanisms underlying PAE-induced effects on brain cortical and retinal vasculature remain poorly understood. In particular, this work shed new light on the impact of prenatal alcohol exposure by illustrating a developmental link between the neural network and the vascular network. This work has, among other things, demonstrated the diagnostic potential of retinal vascular abnormalities that can be highlighted by fundus imaging. But these results also highlighted the lack of understanding regarding the molecular processes at the origin of the deregulation of gene expression involved in angiogenesis abnormalities. Indeed, our previous results clearly evidenced that vascular morphological abnormalities are related to an alcohol-induced deregulation of the expression of different actors of angiogenesis. This then opens new avenues for the identification of new tools for the diagnosis of brain damage in a context of fetal alcohol exposure. Among the new potential biomarkers, epigenetic modifications that are closely related to the level of gene expression, can contribute significantly to the development of brain disorders. Indeed, it is now known that abnormal epigenetic changes that can be induced by environmental factors during embryonic life, may have long-term consequences for the phenotype and cause developmental abnormalities.

The objective of the EpiAlcoRet project is to characterize the effects of prenatal alcohol exposure on epigenetic mechanisms, related to histone acetylation and DNA methylation, and more particularly at the level of promoters of genes involved in angiogenesis and dysregulated by PAE. In this project we propose a preclinical study based on a mouse model of fetal alcohol exposure that aims i) to characterize an epigenetic signature of the retinal and cerebral

angiogenesis, and ii) to identify epigenetic marks at the circulating level. In addition, a better knowledge of epigenetic mechanisms involved in neurovascular effects of a PAE lead to a better understanding of the pathological process.