

Discipline : Biologie cellulaire et moléculaire

Sujet : Signatures épigénétiques de l'angiogenèse cérébrale et rétinienne dans un contexte d'alcoolisation foetale

Acronyme : EpiAlcoRet

Mots clés : Méthylation, acétylation, rétine, TCAF, angiogenèse

Direction de thèse : Brasse-Lagnel Carole

Unité de recherche : UMR1245 CBG (Cancer and Brain)

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : carole.lagnel@univ-rouen.fr

La consommation d'alcool pendant la grossesse est toxique pour le fœtus et peut entraîner diverses complications morphologiques, cognitives et comportementales rassemblées sous le terme « Troubles Causés par l'Alcoolisation Foetale » (TCAF). Dans les pays développés, ces troubles représentent la première cause de retard mental d'origine environnementale. En raison de l'absence d'outils, leur diagnostic précoce constitue encore aujourd'hui un défi pour les cliniciens et plusieurs années de prise en charge perdues. Des travaux récents du laboratoire ont révélé l'existence d'anomalies microvasculaires associées aux TCAF dans deux structures du système nerveux central (le cortex cérébral et la rétine) et ont mis en lumière le potentiel diagnostique des anomalies vasculaires rétinienne par imagerie du fond d'oeil. Ce travail a également permis de montrer que ces anomalies vasculaires sont associées à une dérégulation de l'expression de différents gènes de l'angiogenèse, ce qui ouvre alors la voie à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués. En effet, il est maintenant bien établi que des modifications épigénétiques, induites par des facteurs environnementaux pendant le développement embryonnaire, sont étroitement liées au niveau d'expression des gènes, et peuvent être à l'origine d'anomalies développementales et de troubles du neurodéveloppement. Dans ce projet, nous proposons à partir d'un modèle murin i) de caractériser les marques épigénétiques des effets de l'alcool sur l'angiogenèse rétinienne et cérébrale et, ii) d'identifier une signature épigénétique de TCAF. 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. Ce travail devrait ouvrir la porte à de futurs essais cliniques et permettre l'identification de nouvelles pistes diagnostiques voire thérapeutiques avec l'arrivée des « épimédicaments ».

Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) are the leading cause of environmentally induced intellectual disability. However, due to the lack of diagnostic tools, early detection remains a significant challenge for clinicians. Consequently, children affected by cognitive impairments, often severe, lose crucial years of potential care and intervention. Recent studies from our laboratory have identified microvascular abnormalities in two central nervous system structures—the cerebral cortex and the retina—in the context of prenatal alcohol exposure (PAE). These findings have demonstrated the diagnostic potential of retinal vascular anomalies, which can be detected through fundus imaging. Additionally, this work has shown that these vascular anomalies are linked to dysregulation in the expression of key angiogenesis genes, providing new insights into the underlying molecular mechanisms. Epigenetic

modifications, which are closely tied to gene expression levels, may significantly contribute to the development of vascular and cerebral disorders. It is now well established that abnormal epigenetic changes, induced by environmental factors during embryonic development, can have lasting phenotypic consequences, leading to developmental abnormalities and neurodevelopmental disorders. In this project, we propose a preclinical study using a murine model of FASD to i) characterize the epigenetic marks associated with alcohol-induced effects on retinal and cerebral angiogenesis, and ii) identify an epigenetic signature detectable at the circulating level. A better understanding of the epigenetic mechanisms underlying the neurovascular effects of PAE will advance knowledge of the pathological processes involved in FASD. This work is expected to pave the way for future clinical trials and facilitate the identification of new diagnostic and potentially therapeutic strategies with the advent of epidrugs.