



## Nicolas SERGEANT

Inserm UMRS 1172, Alzheimer & Tauopathies  
1, place de Verdun  
59045 Lille  
Tél : 03 20 88 17 75

Portable : 06 63 10 17 28  
Email : [nicolas.sergeant@inserm.fr](mailto:nicolas.sergeant@inserm.fr)

### Titre et fonctions

Directeur de Recherche 2<sup>ième</sup> Classe

### Cursus

MSc, Ph.D, HDR

Après une formation de Biochimie et Biologie Cellulaire à l'Université de Lille I, Nicolas Sergeant a obtenu un Master 2 Biologie du Vieillissement à l'Université de Paris en 1994 et poursuivi par une thèse de Biologie du Vieillissement obtenue en 1997 à l'Université de Paris VII. Il a effectué un post-doctorat à l'Université de Liverpool et a été recruté l'Inserm en 2001. Il est actuellement directeur de recherche dans l'équipe Alzheimer & Tauopathies du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert, Inserm UMRS 1172, dirigée par Luc Buée, où il anime un groupe sur un projet de recherche axé sur la compréhension des mécanismes de la dégénérescence neurofibrillaire : du marqueur biologique à la thérapeutique.

### Axes / thématiques de recherche

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est le processus pathologique qui aboutit à l'accumulation dans le neurone d'une protéine anormalement modifiée, la protéine microtubulaire Tau. L'axe principal de recherche est de comprendre les mécanismes qui conduisent à la DNF. A cette fin, notre stratégie repose sur l'analyse du tissu cérébral humain, de modèles cellulaires et animaux de DNF qui sont développés au laboratoire. Notre hypothèse de travail suppose qu'une altération de l'expression de la diversité des isoformes de Tau, qui sont au nombre de 6 dans le cerveau humain, initierait une cascade d'événement promoteur de la DNF. Nos pathologies modèles sont les démences frontotemporales et la dystrophie myotonique de Steinert. Les objectifs sont de découvrir des biomarqueurs précoces de la DNF, des cibles thérapeutiques et proposer des approches thérapeutiques. Plusieurs biomarqueurs et petites molécules thérapeutiques ont fait l'objet de dépôt de brevet ou Nicolas Sergeant est inventeur. Nicolas Sergeant est également membre du conseil scientifique de l'Association France Alzheimer et membre du conseil scientifique du consortium international de la dystrophie myotonique (IDMC).

### Principales publications internationales

Melnyk P, Vingtdoux V, Bulet S, Eddarkaoui S, Grosjean ME, Larchanché PE, Hochart G, Sergheraert C, Estrella C, Barrier M, Poix V, Plancq P, Lannoo C, Hamdane M, Delacourte A, Verwaerde P, Buée L, Sergeant N. Chloroquine and Chloroquinoline Derivatives as Models for the Design of Modulators of Amyloid Peptide Precursor Metabolism. ACS Chem Neurosci. 2015 Feb 6.

Carpentier C, Ghanem D, Fernandez-Gomez FJ, Jumeau F, Philippe JV, Freyermuth F, Labudeck A, Eddarkaoui S, Dhaenens CM, Holt I, Behm-Ansmant I, Marmier-Gourrier N, Branlant C, Charlet-

Berguerand N, Marie J, Schraen-Maschke S, Buée L, Sergeant N, Caillet-Boudin ML. Tau exon 2 responsive elements deregulated in myotonic dystrophy type I are proximal to exon 2 and synergistically regulated by MBNL1 and MBNL2. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Apr;1842(4):654-64.

Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ, Tran H, Dhaenens CM, Buee L, Sergeant N. Brain pathology in myotonic dystrophy: when tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Front Mol Neurosci*. 2014 Jan 9;6:57.

Ando K, Dourlen P, Sambo AV, Bretteville A, Bélarbi K, Vingtdoux V, Eddarkaoui S, Drobecq H, Ghestem A, Bégard S, Demey-Thomas E, Melnyk P, Smet C, Lippens G, Maurage CA, Caillet-Boudin ML, Verdier Y, Vinh J, Landrieu I, Galas MC, Blum D, Hamdane M, Sergeant N, Buée L. Tau pathology modulates Pin1 post-translational modifications and may be relevant as biomarker. *Neurobiol Aging*. 2013 Mar;34(3):757-69.

Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Lullier S, Steidl E, Saenger S, Marciniak E, Obriot H, Chevarin C, Nicole A, Revillod L, Charizanis K, Lee KY, Suzuki Y, Kimura T, Matsuura T, Cisneros B, Swanson MS, Trovero F, Buisson B, Bizot JC, Hamon M, Humez S, Bassez G, Metzger F, Buée L, Munnich A, Sergeant N, Gourdon G, Gomes-Pereira M. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain*. 2013 Mar;136(Pt 3):957-70.

Ma H, Lesné S, Kotilinek L, Steidl-Nichols JV, Sherman M, Younkin L, Younkin S, Forster C, Sergeant N, Delacourte A, Vassar R, Citron M, Kofuji P, Boland LM, Ashe KH. Involvement of beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) in amyloid precursor protein-mediated enhancement of memory and activity-dependent synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 8;104(19):8167-72.

Alkalizing drugs induce accumulation of amyloid precursor protein by-products in luminal vesicles of multivesicular bodies. Vingtdoux V, Hamdane M, Loyens A, Gelé P, Drobeck H, Bégard S, Galas MC, Delacourte A, Beauvillain JC, Buée L, Sergeant N. *J Biol Chem*. 2007 Jun 22;282(25):18197-205.

### **Projet(s) en cours**

Nous avons avec le Professeur Patricia Melnyk (Onco et NeuroChimie, UMRS 1172) découvert une nouvelle famille de molécules qui agissent sur les processus pathophysiologiques de la maladie d'Alzheimer. Notre actuel projet de recherche consiste à déterminer la cible de ces molécules et comprendre comment ces molécules fonctionnent. Ces aspects permettront à termes de développer des molécules plus ciblées. De nos études protéomiques antérieures, nous voulons valider l'implication de nouveaux marqueurs biologiques de la DNF. Ces aspects développés dans l'équipe Alzheimer & Tauopathies sont également soutenues par le laboratoire d'excellence LaBex DISTALZ.