

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Juillet 2016

n° 11

Edito



Des modèles simples peuvent être très utiles pour mieux comprendre la complexité des molécules biologiques. Des chercheurs du CBM ont développé un modèle informatique qui est capable d'expliquer les interactions entre les anticorps et les antigènes. En effet, ces interactions sont très importantes car elles sont à la base de la réponse immunitaire. Le modèle mis en place prouve clairement que la flexibilité des anticorps est un point clé dans leur fonction (voir dans « Résultats scientifiques à la

Une »).

En vous invitant à partager d'autres actualités de notre laboratoire, je vous souhaite une lecture enrichissante.

Eva Jurak Tott

Projecteur sur...

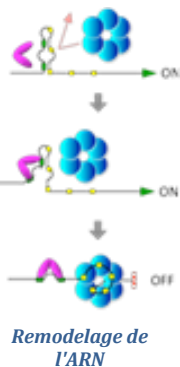
Equipe AMV : L'équipe Aspects Moléculaires du Vivant rassemble cinq groupes thématiques autour de l'exploration des bases moléculaires de différents processus biologiques avec une approche fondamentale ou appliquée à la thérapeutique. Ses travaux vont de l'élucidation des structures et mécanismes moléculaires qui gouvernent les systèmes biologiques, aux relations structure-fonction et structure-activité, en passant par l'identification, la conception et la synthèse de (bio)molécules permettant de sonder et de moduler ces systèmes. Les cibles sont des protéines transmembranaires, des protéases, des protéines de structuration ou de réparation de l'ADN impliquées dans le cancer, des enzymes du métabolisme de l'ARN, ainsi que des protéines riches en ponts disulfures à effet antimicrobien.

Des méthodes novatrices sont développées pour synthétiser chimiquement de petites protéines ou des peptides complexes, pour la glycoingénierie de protéines ou de cellules, et pour

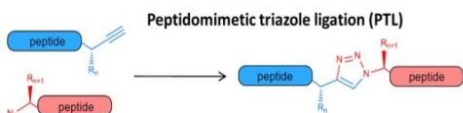
quantifier les complexes entre protéine cible et médicament covalent ou non-covalent par Spectrométrie de Masse (SM). Les projets de recherche bénéficient d'outils et de méthodes de pointe en biologie moléculaire et chimiogénétique, en biologie structurale (RMN, cristallographie, SM, dynamique moléculaire) et en chimie de synthèse.

Les plateformes de RMN et SM, pilotées par certains membres de l'équipe, offrent une variété de techniques au service des chercheurs de l'industrie et des laboratoires publics, allant du tissu local à l'international.

Contact Responsables équipe AMV : marc.boudvillain@cnrs-orleans.fr
martine.cadene@cnrs-orleans.fr



Structuration de l'ADN



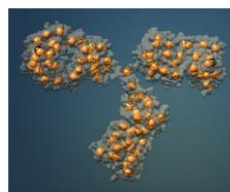
Peptidomimetic triazole ligation (PTL)



Complexe à 3 : réparation de l'ADN

Résultats scientifiques à la Une

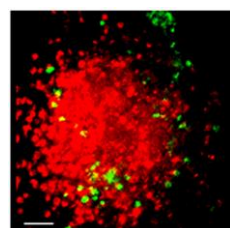
Les anticorps : anatomie d'une parade parfaite



Les anticorps sont l'un des principaux acteurs des nouvelles biotechnologies dans le domaine de l'immunothérapie. Comprendre l'influence de leur structure sur leur fonctionnalité permet d'appréhender l'optimisation de leurs réactions face

à l'attaque d'un corps étranger et guide la réflexion des chercheurs pour les rendre plus efficaces. Un anticorps est une structure flexible à trois lobes où deux bras ont, à leur sommet, une zone dont la composition en acides aminés diffère d'un anticorps à l'autre et permet de reconnaître et capturer une multitude d'antigènes. En collaboration avec une équipe de l'Université de Florence, nous avons développé un modèle informatique simplifié qui décrit la structure et la dynamique en 3 dimensions des anticorps. Ce modèle, en dépit de sa simplicité, reproduit fidèlement la "forme" des trois lobes. Il permet d'expliquer comment les anticorps peuvent se lier efficacement à des molécules étrangères, les antigènes, en les marquant pour les éliminer. Les anticorps capturent les antigènes exactement comme un gardien de football effectuerait une parade parfaite. Nous avons créé un algorithme capable de générer un grand nombre de structures pour un anticorps en évaluant l'efficacité (i.e. le nombre d'antigènes capturés) de chacune d'entre elles. La compréhension de la dynamique des anticorps et la modélisation de versions modifiées est une première étape pour améliorer leur efficacité et conduire à de nouvelles applications en biotechnologie.

Galanti M., Fanelli D. and Piazza F. Conformation-controlled binding kinetics of antibodies. (2016) *Scientific reports*, 6, 18976.



Vers une thérapie cellulaire pour normaliser l'angiogenèse tumorale

Le principe de la normalisation de l'angiogenèse a montré son efficacité dans la réduction du développement tumoral et la diminution des métastases. Il permet un meilleur accès des traitements au site intratumoral mais il faut trouver comment les administrer pour optimiser leur efficacité

et éviter les effets secondaires. Nous avons mis au point une stratégie pour délivrer localement et spécifiquement dans la tumeur un facteur capable de normaliser l'angiogenèse tumorale. Cette technique repose sur deux points principaux : 1/ l'utilisation de cellules endothéliales immatures qui sont naturellement recrutées par des sites pauvres en oxygène, tels que les tumeurs, et 2/ l'expression d'une molécule active (récepteur soluble du VEGF) qui est conditionnée par le microenvironnement hypoxique et ne sera exprimée que dans la tumeur. Les études ont été effectuées, tout d'abord, dans un modèle tridimensionnel *in vitro* mimant une microtumeur et sa capacité à recruter des cellules endothéliales, puis, *in vivo* chez la souris. Les résultats montrent une localisation des cellules endothéliales immatures dans les parois des vaisseaux de la tumeur ainsi qu'une diminution très importante du développement tumoral. Cette stratégie de thérapie cellulaire permet la normalisation de l'angiogenèse tumorale et son effet thérapeutique. Elle ouvre de nouvelles possibilités de ciblage spécifique des tumeurs pour y délivrer des molécules actives tout en limitant leurs effets secondaires.

Collet G., Szade K. ...Grillon C. Belceil J.-C.... Kieda C. Endothelial precursor cell-based therapy to target the pathologic angiogenesis and compensate tumor hypoxia. (2016) *Cancer Letters*, 370, 345-357.

Thèses soutenues (mars - juin 2016)



Biophysique « Processus de diffusion et réaction dans des milieux complexes et encombrés » Marta Galanti (Financement Région de la Toscane (Italie)).

Thérapie génique « Vectorisation de petits acides nucléiques par des lipopolyplexes : application au cancer du sein » Marie-Pierre Gosselin (Financement Ligue nationale contre le cancer).

Biologie de l'ARN « Study of ribonucleoprotein particle biogenesis and quality control by a novel technique using bacterial Rho factor as a tool » Mateja Remenaric Hajak (Financement MENESR).

Déficiences intellectuelles « Les LIM kinases dans la neurofibromatose de type 1 : caractérisation cellulaire et moléculaire de LIMK2-1, une isoforme associée à la déficience intellectuelle ». Hélène Cubéros (Financement Région Centre-Val de Loire).

Portrait



Federico Perche a été recruté en février 2016 comme chargé de recherche 2^{ème} classe dans l'équipe « Biologie cellulaire, cibles thérapeutiques et thérapies innovantes », dirigée par le professeur Chantal Pichon. En 2010, Federico Perche avait obtenu son doctorat au CBM en étudiant la vaccination anticancer par délivrance ciblée d'ARNm, via des lipopolyplexes originaux, aux cellules dendritiques (DC). De 2011 à 2013, il a effectué

un premier stage postdoctoral au Center for Pharmaceutical Biotechnology and Nanomedicine à Boston (Etats-Unis), où il a étudié l'influence de différents stimuli tumoraux sur l'internalisation de drogues anticancéreuses solubilisées dans des micelles. Pour renforcer ses connaissances en ciblage intracellulaire et en formulation, Federico Perche a effectué de 2013 à 2015 un deuxième stage postdoctoral au Center for Nano Bio Integration à Tokyo (Japon). Il a alors travaillé sur l'immunothérapie via des ARNm et le trafic intracellulaire des siRNA. De retour au CBM, il va se consacrer à l'étude de la prise en charge cellulaire des ARNm après transfection sous forme complexée avec un polyélectrolyte. Son objectif est de modéliser la pharmacodynamie intracellulaire des ARNm dans les DC primaires en utilisant une approche réductionniste combinant biologie moléculaire, physico-chimie et immunologie pour la mise au point de vaccins ARNm plus efficaces.

Valorisation

La Direction de l'Innovation et des Relations avec les Entreprises (DIRE) du CNRS a décidé de soutenir le projet « LINGO », porté par le docteur Séverine Morisset-Lopez et mené en collaboration avec l'équipe d'Hervé Schneiweiss et Marie-Pierre Junier de l'Institut de Neurosciences Paris Seine. LINGO-1 est un récepteur spécifique du système nerveux et régule négativement la survie neuronale, la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation. Actuellement, seuls des anticorps dirigés contre ce récepteur sont disponibles et sont en phase d'essais cliniques pour le traitement de la sclérose en plaque. L'objectif du projet vise à caractériser l'effet de petites molécules chimiques ciblant LINGO-1 et passant la barrière hémato-encéphalique pour le traitement de maladies du système nerveux central.

Equipement



Trieur de cellules haut débit ARIA III SORP

La plateforme P@CYFIC (Plateforme Cytométrie en Flux et Imagerie Cellulaire) vient d'augmenter son parc de cytomètres en flux. Le Cytomètre analyseur FORTESSA X20 (Becton Dickinson) est équipé de 4

lasers permettant la mesure simultanée de 18 paramètres (fluorescence et diffusion de la lumière). Il permet l'utilisation simultanée de nombreux fluorophores ce qui est particulièrement utile pour l'identification par exemple des différentes populations et sous populations cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire induite après immunisation. Cet appareil a été financé par le CPER adossé à l'ARD2020 « Biomédicaments » de la Région Centre-Val de Loire. Le trieur de cellules ARIA III SORP (Becton Dickinson) à haut débit possède un équipement similaire, il a donc une configuration optique en miroir à l'analyseur FORTESSA X20 ce qui offre une capacité analytique optimale et complètement standardisée entre les deux appareils. Le trieur qui appartient à l'INEM UMR7355 mais qui est hébergé sur la plateforme P@CYFIC a été financé par le projet régional « Recherche d'initiative académique » Horizon 2020, l'INSB et P@CYFIC.

Manifestation scientifique...

3^{ème} conférence du LIA MiR-TANGo - 08 et 10 mai 2016 - Hôtel Dupanloup - Orléans

Le Laboratoire International Associé (LIA) « MiR-TANGo: MicroRNAs, Novel biomarkers of tumor angiogenesis » a été créé en 2013 pour une durée de quatre ans. Il regroupe des équipes du CBM et des équipes de l'Université de Jagellonne à Cracovie en Pologne. Ces chercheurs travaillent sur le rôle des microARNs dans la normalisation de l'angiogenèse tumorale, avec pour perspective le développement de stratégies innovantes pour des thérapies anticancéreuses plus efficaces.



La conférence, qui vient de se tenir, a permis de faire un bilan et de mettre en valeur les résultats des différentes collaborations qui animent ce réseau, mais aussi d'élargir la thématique au-delà des micro-ARN. En effet, ce LIA se tourne vers l'avenir en présentant un programme plus ouvert avec pour ambition d'être reconduit par les différentes instances françaises et polonaises. Cette fédération de chercheurs spécialistes de différentes thématiques variées et complémentaires permettra de constituer une force de frappe d'envergure pour lutter contre le cancer.

Distinction scientifique



La Médaille André Dumont 2016 de la Geologica Belgica (Société de géologie belge) a été décernée à Frances Westall, responsable de l'équipe « Exobiologie ».

La médaille André Dumont 2016 a été décernée au docteur Frances Westall lors du 5^{ème} colloque international de la Geologica Belgica qui s'est tenu à Mons du 27 au 29 janvier 2016. Cette médaille est attribuée depuis 1948 à "un savant belge ou étranger ayant accompli une œuvre de haute valeur dans le domaine des sciences minérales". André Hubert Dumont (1809-1857), professeur de minéralogie et de géologie à l'université de Liège, est principalement connu pour avoir établi la première carte géologique de Belgique. Pour Frances Westall, ce sont ses travaux sur la géologie de la Terre primitive et les premières traces de vie dans des roches vieilles de presque 3,5 milliards d'années qui ont été récompensés par ce prix prestigieux.

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire - UPR4301

Juillet 2016

n° 11