

Lettre d'actualité du CBM

Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Février 2015

n° 7

Edito



La recherche d'aujourd'hui est forcément collaborative. Le CBM a développé, depuis plusieurs années, une collaboration très active et très fructueuse avec l'Université Jagellon à Cracovie. Initiée par Claudine Kieda, cette coopération s'est traduite par des échanges universitaires et l'accueil au CBM de nombreux doctorants, post-doctorants et chercheurs. Les projets communs dans le domaine de la recherche sur le cancer ont déjà conduit à plus de 50 publications et quatre brevets signés par les deux partenaires. Le Laboratoire International Associé (LIA) franco-polonais a été reconnu par le CNRS en 2013 (voir la rubrique « Manifestations scientifiques »). Notre volonté est de renforcer encore davantage ces liens et d'élargir les thématiques de collaboration.

Eva Judak Tóth

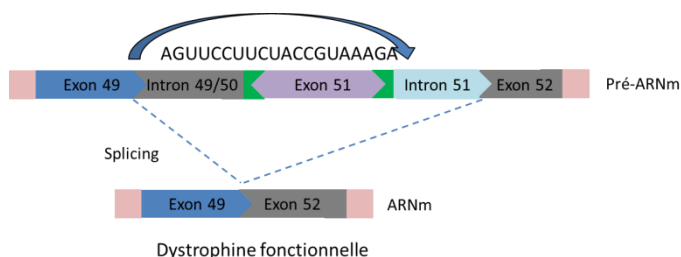
Résultats scientifiques à la Une

Amélioration de l'efficacité des oligonucléotides antisens.

Actuellement, des ARN antisens sont utilisés pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD). Cette maladie résulte de diverses mutations se produisant dans de nombreux exons du gène de la dystrophine, protéine indispensable au maintien de l'architecture musculaire. Le saut d'exon consiste à masquer l'exon incriminé au niveau de l'ARN messager de la dystrophine par un petit ARN antisens ce qui permet la synthèse de formes fonctionnelles plus courtes de la dystrophine (voir figure ci-dessous).

Des chercheurs du CBM ont montré que la conjugaison du peptide H5WYG à un ARN antisens permet d'augmenter d'un facteur ~7 l'efficacité du saut d'exon pour cet ARN antisens dans un modèle cellulaire. Le peptide H5WYG possède des propriétés fusiogènes qui induisent la délivrance de l'ARN dans le compartiment cytosolique puis le noyau où se trouve sa cible. Après validation de cette avancée dans un modèle DMD chez la souris, ce type de conjugué peptide-ARN pourrait permettre de réduire la dose de médicament à injecter.

Asseline U., Gonçalves C., Pichon C and Midoux P. Improved nuclear delivery of antisense 2'-Ome RNA by conjugation with the histidine-rich peptide H5WYG. *Journal of Gene Medicine*, 2014, 16: 157-165 - doi : 10.1002/jgm.2773.



Représentation schématique du saut d'exon avec un ARN antisens appliqué à la mutation de l'exon 51 du gène de la dystrophine humaine.

Projecteur sur...

Un portrait (*) d'Hélène Bénédicti, responsable de l'équipe « Signalisation cellulaire et neurofibromatose », a été publié en octobre 2014 dans l'Hebdo, magazine d'informations d'Orléans et son agglomération.

Hélène Bénédicti a obtenu sa thèse en 1991 au Centre de Biochimie et de Biologie Moléculaire à Marseille. Après deux années de stage post-doctoral au Biozentrum de Bâle, en Suisse, elle est recrutée en 1993 au CNRS à l'Institut de Biologie Structurale et Microbiologie de Marseille. Sa thématique de recherche portait alors sur les toxines bactériennes.

En 1998, elle arrive au CBM à Orléans, où elle développe un nouveau sujet en lien avec les recherches de cet institut. Elle travaille alors sur la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Elle obtient la médaille de bronze du CNRS en 2000 pour l'ensemble de ses travaux et de ses compétences allant de la microbiologie, à la biologie cellulaire en passant par la biologie moléculaire et la biochimie.

En 2008, elle réoriente ses recherches vers un nouveau sujet sur lequel toute son équipe œuvre actuellement : la neurofibromatose de type I. Bien que peu connue du grand public, cette maladie est très fréquente. Ses manifestations sont très variées allant de simples « taches caféés au lait » à des tumeurs du système nerveux (neurofibromes, gliomes), dont certaines peuvent dégénérer en cancers très agressifs. Par ailleurs, dans plus de 50% des cas, on observe des troubles cognitifs. Actuellement, il n'existe aucun traitement pour soigner cette maladie.

L'angle d'étude choisi en 2008 a été de rechercher de façon systématique de nouveaux partenaires de la protéine responsable de cette maladie, la neurofibromine, Nf1. Bien que risquée, cette approche a permis d'identifier 19 nouveaux partenaires de Nf1 issus d'un crible double hybride ayant balayé 270 millions d'interactions. Actuellement, l'équipe se concentre sur trois de ces nouveaux partenaires, qui constituent de nouvelles cibles thérapeutiques pour soigner la neurofibromatose. L'un d'entre eux est au cœur d'un grand projet collaboratif avec des chimistes de l'ICOA, des médecins de l'INSERM U930 à Tours et l'entreprise Key-Obs. Le but de ce projet est de développer de nouvelles molécules ciblant Nf1, en espérant qu'une de ces molécules pourra passer en phase clinique, et peut-être se révéler un premier médicament pour soigner la neurofibromatose !



Contact : helene.benedetti@cnrs-orleans.fr

(*) article de Benjamin Vasset

Thèses soutenues (décembre 2014 – janvier 2015)



Molécules anti-cancéreuses " Spectrométrie de masse des modifications induites ou post-traductionnelles de protéines : méthodologie et application à des protéines d'intérêt thérapeutique " Guillaume Gabant.

Dynamique des protéines " Etude structurale du mécanisme d'échange de chaînes des dimères de la protéine HU d'E. coli " Rémy Le Meur.

Portrait



Anthony Delalande a été recruté en septembre 2014 comme maître de conférences à l'Université d'Orléans. Sa mission est double : enseigner la biochimie et la physiologie à l'Université et développer des recherches au sein de l'équipe « Transfert d'acides nucléiques par des systèmes non viraux » dirigée par Patrick Midoux et Chantal Pichon.

Anthony Delalande a effectué ses études en région Centre : baccalauréat à Chinon, licence et master de Biologie à Tours, puis thèse de doctorat, dans le cadre d'une collaboration Orléans-Tours. Durant les trois années de son doctorat, il a étudié le transfert de gènes par une méthode combinant les ultrasons échographiques et de bulles de gaz afin de favoriser la réparation lors de problèmes tendineux. Les ultrasons permettent en effet de faciliter l'entrée d'ADN et autres molécules en perméabilisant la cellule. Il est ensuite parti à Bergen en Norvège où ses recherches concernaient le traitement de tumeurs pancréatiques non opérables grâce à une méthode combinant les ultrasons échographiques et la chimiothérapie. Depuis 2012, date de son retour au CBM, il se consacre au transfert de gènes grâce à des microbulles activées par échographie et s'intéresse à la maladie de San Filippo qui touche le foie. Son souhait ? Un appareil d'échographie pour mettre en œuvre ses expériences sur place au CBM.

Equipement



Un Zetasizer Horiba SZ-100Z va être installé au CBM. Cet appareil permet de mesurer la taille de particules

de 0.3 nm à 8 µm par diffusion de la lumière et leur potentiel zeta de -200 mV à +200 mV par mobilité électrophorétique. Cet appareil est également équipé d'un titrateur automatique.



Réseaux et partenariats



GDR 3625 – « MuFoPAM »

Le nouveau groupe thématique de recherche MuFoPAM : « MultiFonction des peptides antimicrobiens », créé et dirigé par Céline Landon, a organisé ses premières journées scientifiques les 27 et 28 octobre 2014 à Dourdan. Ce GDR fédère une quarantaine d'équipes de recherche (environ 200 personnes) s'intéressant aux multiples fonctions des peptides antimicrobiens ainsi qu'à leurs valorisations. Son objectif : œuvrer pour le rapprochement des acteurs impliqués dans cette thématique en France et permettre l'émergence de projets innovants pluridisciplinaires et transversaux.

Manifestations scientifiques...



2^{ème} Workshop du LIA MiR-TANGO - 04 au 07 décembre 2014 - Cracovie (Pologne)

Le second workshop du LIA franco-polonais MIR-TANGO, qui associe le CBM et l'Université de Jagellon, s'est tenu au Collegium Maius de l'Université Jagellon de Cracovie du 4 au 6 décembre 2014. Il a rassemblé des chercheurs de France (Orléans, Bordeaux, Evry) et de Pologne (Cracovie, Varsovie, Wrocław, Lodz) qui ont présenté leurs dernières avancées dans le domaine de l'angiogenèse et des microARNs comme biomarqueurs de pathologies, thématique phare du LIA. Des sujets plus larges et complémentaires tels que des techniques d'imagerie, les microARNs de plantes, le traitement des maladies orphelines, etc., ont aussi été présentés. L'attaché scientifique de l'ambassade de France en Pologne a réitéré son soutien à cette collaboration fructueuse.



27^{ème} colloque Biotechnocentre - 9 et 10 décembre 2014 - Seillac (41)

L'association Biotechnocentre a pour but de promouvoir les liens entre les différents acteurs de la recherche travaillant en région Centre dans les domaines des « Sciences de la Vie et de la Santé ». Elle favorise la synergie entre les organismes publics et les entreprises privées. Elle accompagne aussi les jeunes chercheurs dans leur formation.

Chaque année, Biotechnocentre organise un colloque mettant l'accent sur la recherche en région Centre mais aussi pointant des sujets d'envergure internationale. Cette année, trois doctorants du CBM ont été sélectionnés pour présenter leurs travaux sous forme de communications orales, et neuf ont présenté des posters dont deux ont été primés.



Inauguration Spectrométrie de masse et Résonance Magnétique Nucléaire « Un saut technologique pour les sciences du vivant à Orléans » - 05 février 2015 - Orléans

Grâce à des fonds du Conseil régional et des Fonds européens de développement régional (FEDER) la plateforme RMN liquide du CBM, sous la responsabilité de Céline Landon, se place désormais parmi les mieux équipées de l'hexagone. Un spectromètre 700MHz est dédié à la biologie structurale, un spectromètre 600MHz aux analyses chimiques, alors qu'un spectromètre 400MHz est équipé pour les noyaux non conventionnels. Les projets développés concernent à la fois des recherches fondamentales, par exemple sur des protéines essentielles interagissant avec l'ADN, ou des recherches appliquées au domaine médical comme les peptides antimicrobiens. Les équipes de Spectrométrie de Masse de la Fédération FR2708 (dirigées par Martine Cadène et Benoît Maunit) se sont associées pour doter les plateformes du CBM et de l'ICOA d'un plateau instrumental ultra-performant. Basé sur deux spectromètres de masse Q-TOF de très haute résolution, dont un à fragmentation ETD unique en France, il offre aux laboratoires de recherche du privé et du public un véritable saut technologique pour l'innovation en thérapeutique et en cosmétique. Ce plateau, cofinancé par les Fonds européens de développement régional (FEDER), la Région Centre, l'université d'Orléans et le CNRS, est labellisé au Pôle de Compétitivité Cosmetic Valley.



Directrice de la Publication : Eva JAKAB TOTH, Directrice
Responsables de la Rédaction : Patrick MIDOUX et Thierry ARTUSO, Directeurs adjoints
Secrétaire de la Rédaction : Isabelle FRAPART, Assistante communication
Comité éditorial : Marylène BERTRAND, Martine CADENE, Célia BONNET, Martine GUERIN, Béatrice VALLEE, Membres de la Commission communication
Contact : isabelle.frapart@cnsr-orleans.fr – Site : <http://cbm.cnsr-orleans.fr/>



Lettre d'actualité du CBM
Centre de Biophysique Moléculaire – UPR4301

Février 2015

n° 7