

Lettre d'actualité du CBM

Laboratoire d'interface chimie, physique, biologie, le Centre de Biophysique Moléculaire étudie les mécanismes moléculaires du vivant et les dysfonctionnements qui conduisent au développement de certaines maladies. Ces recherches aboutissent à des applications en médecine et en cosmétique.

Avril 2020

n° 20

Edito



Notre monde a brusquement changé. Toutes les expériences sont arrêtées, seuls quelques collègues assurent la maintenance des équipements et la sécurité du laboratoire. Ces deux dernières semaines ont aussi été le temps de la solidarité : nous avons recensé tout le matériel (masques, blouses, gants, équipements et réactifs) qui peut servir à l'hôpital d'Orléans et

trois palettes y ont été transférées ; de nombreux collègues se sont proposés pour intervenir dans la réalisation des analyses biologiques si nécessaire. Nous allons aussi fournir des solvants et des flacons pour que des collègues d'un laboratoire poitevin fabriquent des gels hydro-alcooliques pour les professionnels de santé. Cette période d'épidémie montre enfin, plus que jamais, à quel point le travail des chercheurs est primordial pour comprendre les maladies, trouver des vaccins et des médicaments. Bonne lecture.

Eva Judal Tott

Projecteur sur...



La Neurofibromatose de type I

La Neurofibromatose de type I (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique très répandue puisqu'elle touche 1 individu sur 3500.

Ses manifestations sont multiples : de nombreuses tumeurs bénignes

(neurofibromes cutanés) disséminées sur tout le corps et le visage, des tumeurs de plus grande taille (neurofibromes plexiformes) qui peuvent comprimer des organes vitaux et qui dans 20% des cas dégénèrent en cancer très agressif dont l'issue est fatale, des tumeurs cérébrales, des gliomes des voies optiques, des taches café au lait, des nodules de Lisch au niveau des yeux, des déformations osseuses, de l'hypertension artérielle ou pulmonaire, des déficits cognitifs, une susceptibilité plus importante au développement de certains cancers.

Le gène responsable de la Neurofibromatose de type I est *NF1*. Cette maladie est héréditaire, mais pour la moitié des malades la mutation de *NF1* a lieu spontanément *in utero*. Différentes études génomiques ont permis d'identifier près de 1900 mutations différentes de *NF1*. Actuellement, un diagnostic précis de la maladie permet une meilleure prise en charge des malades. Cependant, il n'existe aucune thérapie ciblée contre la NF1. Il y a une douzaine d'années, le groupe de recherche « Signalisation cellulaire et neurofibromatose » du CBM dirigé par Hélène Bénédetti a décidé d'orienter ses activités sur cette maladie. De nouveaux partenaires de la neurofibromine (*NF1*), protéine codée par le gène *NF1*, ont été recherchés de façon systématique afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Plusieurs nouveaux partenaires ont été mis à jour, dont LIMK2 une kinase impliquée dans la dynamique du squelette des cellules (cytosquelette). Le lien moléculaire entre *Nf1* et LIMK2 a été décrypté, ouvrant les portes à une nouvelle approche thérapeutique de la NF1 en développant des inhibiteurs de LIMK2. Des premiers travaux ont permis de développer des inhibiteurs « petites molécules chimiques » en collaboration avec des modélisateurs et des chimistes de l'ICOA*. Les prochains travaux vont permettre de tester les molécules les plus prometteuses sur des souris modèles de la NF1, récemment développées à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.

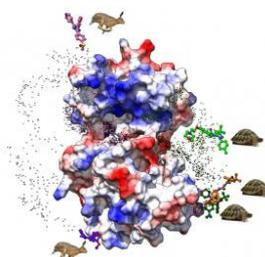
L'équipe du CBM remercie vivement l'association française des malades atteints de la NF1 « OSE » qui lui a alloué des fonds pour poursuivre ses recherches.

Contacts : helene.benedetti@cnrs-orleans.fr et beatrice.vallee@cnrs-orleans.fr

*ICOA : Institut de Chimie Organique et Analytique d'Orléans (P. Bonnet / S. Routier)

Financements : Agence Nationale de la Recherche, Région Centre-Val de Loire

Résultats scientifiques à la Une



La simulation numérique pour améliorer la sélection des médicaments dans les premiers pas de leur développement

La sélection de candidats-médicaments en amont des essais cliniques est un processus long et coûteux qui se heurte à un taux d'échec important lors des essais chez l'homme.

Pour améliorer cette sélection, des chercheurs du CBM et de l'ICOA proposent une nouvelle approche, utilisant la simulation numérique pour déterminer le temps de contact d'une molécule avec sa cible thérapeutique.

Le temps de contact, ou temps de résidence, est en effet un critère qui permet de mieux juger de l'efficacité d'une molécule, en plus des valeurs de force d'interaction. Le travail de recherche a consisté à déterminer ces temps de contact numériquement et à les comparer aux mesures expérimentales en travaillant avec une protéine-cible impliquée dans plusieurs maladies, dont le cancer. Les résultats montrent que les valeurs déterminées numériquement sont liées à celles obtenues expérimentalement.

Cette approche offre de nouvelles possibilités de criblage de médicaments et va être étendue à d'autres cibles thérapeutiques.

Braka A. (et al.) *Residence Time Prediction of Type 1 and 2 Kinase Inhibitors from Unbinding Simulations. Journal of Chemical Information and Modeling* (2020) doi : <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00497>

AvBD11, une protéine naturelle de l'œuf au potentiel thérapeutique prometteur

© Pineapple studio/Stock Adobe.com



L'œuf de poule constitue une véritable mine de molécules aux activités biologiques diverses, dont la plupart restent à caractériser.

Pour la première fois, les chercheurs des groupes « RMN des biomolécules » et « Protéines de

synthèse » du CBM ont résolu la structure 3D de la protéine *Gga-AvBD11*, constituant majeur de la membrane vitelline de l'œuf. Cette protéine est la seule défensine (peptide antimicrobien) à double domaine identifiée chez les espèces aviaires. Pour évaluer le rôle des deux domaines, ils ont été synthétisés puis leurs structures ont été résolues. En collaboration avec des scientifiques du CNRS, de l'Inserm, d'INRAE* et de l'Université de Tours, il a été montré que la protéine *Gga-AvBD11* possède des activités antimicrobiennes contre les pathogènes bactériens Gram + et Gram-, le protozoaire aviaire *Eimeria tenella* et le virus de la grippe aviaire (H1N1). Ils ont également mis en évidence des activités anti-invasives et cytotoxiques. Des études de relations structure-activité et phylogénétiques se poursuivent au sein de la famille AvBD11.

Guyot N. (et al.) *Structure, function, and evolution of Gca-AvBD11, the archetype of the structural avian-double-β-defensin family. PNAS* (2020) doi : <https://doi.org/10.1073/pnas.1912941117>

Financements : Région Centre-Val de Loire (projets MUSE et SAPHYR-11)

* Institut National de la Recherche Agronomique et de l'Environnement

Soutenances de thèse



Régénération osseuse par thérapie génique :
Pinpin Wang (financement Chine).

Portrait

Depuis Septembre 2019, Guillaume Collet, chercheur Studium au CBM dans le groupe de recherche « Composés luminescents de lanthanides, spectroscopie et bio-imagerie optique », conçoit de nouveaux réseaux métallo-organiques (« metal-organic frameworks » - MOFs) à base de lanthanides pour des bio-applications en imagerie optique et en thérapie. Il a obtenu son doctorat en biologie moléculaire et cellulaire en 2012 (cotutelle CBM - université Jagellonne de Cracovie en Pologne) sur le développement d'une thérapie cellulaire et génique appliquée au cancer. Il a ensuite effectué un premier post-doctorat au sein du Groupe de Recherches sur l'Energétique des Milieux Ionisés à Orléans en 2013 pour étudier les effets d'un plasma froid sur les paramètres vasculaires. Un second post-doctorat à l'Université de Californie de San Diego aux Etats-Unis entre 2014 et 2016 lui a permis de concevoir et étudier des nanoparticules « intelligentes » pour la délivrance contrôlée d'agents thérapeutiques. En 2016, c'est à l'Université de Genève qu'il a réalisé son troisième post-doctorat sur la conception de MOFs dégradables sur demande.



Il a obtenu son doctorat en biologie moléculaire et cellulaire en 2012 (cotutelle CBM - université Jagellonne de Cracovie en Pologne) sur le développement d'une thérapie cellulaire et génique appliquée au cancer. Il a ensuite effectué un premier post-doctorat au sein du Groupe de Recherches sur l'Energétique des Milieux Ionisés à Orléans en 2013 pour étudier les effets d'un plasma froid sur les paramètres vasculaires. Un second post-doctorat à l'Université de Californie de San Diego aux Etats-Unis entre 2014 et 2016 lui a permis de concevoir et étudier des nanoparticules « intelligentes » pour la délivrance contrôlée d'agents thérapeutiques. En 2016, c'est à l'Université de Genève qu'il a réalisé son troisième post-doctorat sur la conception de MOFs dégradables sur demande.

Un second post-doctorat à l'Université de Californie de San Diego aux Etats-Unis entre 2014 et 2016 lui a permis de concevoir et étudier des nanoparticules « intelligentes » pour la délivrance contrôlée d'agents thérapeutiques. En 2016, c'est à l'Université de Genève qu'il a réalisé son troisième post-doctorat sur la conception de MOFs dégradables sur demande.

Nomination



Jean-Marc Bonmatin nommé membre du Conseil scientifique de l'ANSES

Le Conseil Scientifique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, composé exclusivement de scientifiques, nommés pour 3 ans, par 6 ministres, garanti la qualité et l'indépendance de l'expertise de l'agence.

Cette agence intervient dans des domaines tels que l'alimentation et la nutrition humaines, la santé environnementale, la santé et le bien-être des animaux, l'alimentation animale, la santé et la protection des végétaux.

Financements

Deux financements FEDER ont été attribués au CBM

Microflu pour l'achat d'un microscope confocal installé sur la plateforme de cytométrie P@cyfic.

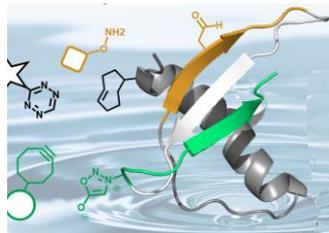
GlioMab pour la création d'une plateforme technologique intégrative pour l'identification et l'évaluation thérapeutique de nanobodies (anticorps) appliqués aux glioblastomes et à leur résistance aux traitements (Groupe « Microenvironnement cellulaire et pharmacologie des récepteurs »).



Directrice de la Publication : Eva JAKAB TOOTH, Directrice
Responsables de la Rédaction : Marc BOUDVILLAIN et Thierry ARTUSO, Directeurs adjoints
Secrétaire de la Rédaction : Isabelle FRAPART, Assistante communication
Comité éditorial : Martine BEAUFOUR, Marylène BERTRAND, Frédéric FOUCHER, Sara LACERDA, Patrick MIDOUX et Béatrice VALLEE, Membres de la Commission communication
Contact : isabelle.frapart@cns-orleans.fr - **Site :** <http://cbm.cns-orleans.fr/>

Manifestations scientifiques

4^{es} journées « Ligation chimique » - Orléans - 27 au 29 janvier 2020



Des chercheurs du CBM ont organisé le 4^e colloque international « Ligation chimique » sous l'égide du Groupe français des peptides et protéines (GFPP) et du STUDIUM. Les réactions de ligations chimiques permettent de modifier des protéines naturelles ou d'en assurer la synthèse « totale ». Ce

sont des étapes cruciales pour le développement de nouvelles thérapies ou de sondes permettant de décrypter les processus biologiques. Devant un auditoire de 70 participants, 16 conférenciers ont couvert les différents aspects de ce champ de recherche multidisciplinaire ; du développement en méthodologie de synthèse aux applications biologiques.

<https://www.gfpp.fr/quatrieme-journee-ligation/>

Equipement

Gel Doc™ XR+



Un nouvel appareil d'imagerie, Gel Doc™ XR+ (Biorad), vient d'être installé au CBM. Il permet de visualiser les acides nucléiques et protéines sur gel ou membrane en UV, lumière blanche ou fluorescence avec une très grande sensibilité. Cet imageur a été cofinancé par le CoST Sciences et Techniques de l'Université d'Orléans, et sera utilisé aussi bien pour la recherche que pour l'enseignement.

Valorisation

Attribution par C-VaLo(*) de deux financements pour des projets de maturation

Le **projet Fusbrain** vise au développement de nouvelles stratégies pour la thérapie des pathologies du système nerveux central (maladie d'Alzheimer, de Parkinson, sclérose en plaques, etc.). Actuellement, la barrière hémato-encéphalique entre les vaisseaux sanguins et le cerveau empêche le passage de 98% des molécules développées. La technologie proposée permet de traverser cette barrière de façon temporaire et de transporter l'actif thérapeutique vers sa cible en utilisant des ultrasons. Contact : A. Delalande.

Le **projet Molinov**, mené en collaboration avec l'ICOA, vise à réaliser une étude préclinique pour évaluer le potentiel thérapeutique d'une molécule chimique aux propriétés pharmacologiques uniques pour le traitement de pathologies du système nerveux. Contacts : S. Morisset-Lopez au CBM et F. Suzenet à l'ICOA.

(*) C-VaLo est un nouveau dispositif d'investissement en maturation et de transfert de technologies académiques en Région Centre-Val de Loire s'inscrivant dans le Plan d'Investissement d'Avenir, avec le soutien de la Région Centre-Val de Loire.

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

Avril 2020

n° 20

