

Portrait



Manon Isaac a obtenu son doctorat en 2015, intitulé « Synthèse et caractérisation de sondes peptidiques luminescentes pour l'imagerie biologique du cuivre et du zinc », réalisé sous la direction d'Olivier Sénèque au CEA de Grenoble. Elle a ensuite effectué un premier postdoctorat (2016-2018) à l'Université Northwestern de Chicago (États-Unis) dans l'équipe de Thomas O'Halloran sur la détection du zinc excrété par l'ovocyte après fécondation ("zinc spark"), puis un deuxième postdoctorat (2018-2019) avec Hélène Bertrand (équipe de Clotilde Policar) à l'école Normale Supérieure à Paris sur la caractérisation biologique d'un inhibiteur peptidique de l'interaction entre Keap1 et Nrf2. Postdoctorat que Manon a dû écourter en raison d'une lésion de la moëlle épinière. Fin 2021, après deux ans de rééducation, elle a repris peu à peu le chemin du laboratoire en tant que postdoctorante dans l'équipe "Complexes métalliques et IRM" au CBM. Elle travaille sur la caractérisation des sondes IRM pour la détection du zinc, développées par Célia Bonnet (co-responsable de l'équipe).

Édito



L'INC (Institut National de Chimie), notre institut de rattachement, devient maintenant « CNRS Chimie ». Il soutient les chercheuses et chercheurs de ses laboratoires à travers différents programmes et facilite également l'accès aux ressources scientifiques, tant pour les communautés scientifiques que pour le grand public à travers une politique volontariste de science ouverte. Nous avons reçu récemment Stéphanie Castex, Chargée de mission pour l'Information Scientifique et Technique de CNRS Chimie, qui nous a présenté cette politique. Un des programmes soutenus par « CNRS Chimie » est l'utilisation d'outils de la chimie pour sonder le vivant et c'est justement un des axes de recherche majeurs du CBM. Il est à l'honneur dans cette lettre à travers le portrait de Manon Isaac, postdoctorante Marie Sklodowska-Curie au laboratoire, et les articles que nous avons souhaités mettre en avant.



Science ouverte - 25 septembre 2023



La science ouverte consiste à « rendre accessibles autant que possible et fermés autant que nécessaire » les résultats de la recherche, issus en majorité de fonds publics. Stéphanie Castex, Chargée de mission pour l'Information Scientifique et Technique de CNRS Chimie, a fait un état des lieux de la publication

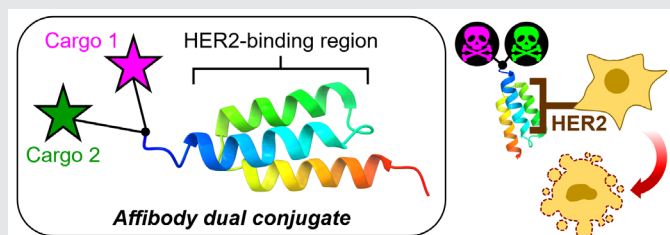
scientifique au sein du CNRS, et plus particulièrement au sein de CNRS Chimie. Elle a également présenté la fiche pratique « Publier un article en chimie dans un monde de science ouverte » qui donne, aux chercheurs de la communauté de chimie du CNRS, les bonnes pratiques de publication en lien avec la science ouverte.



« Le CBM »

Laboratoire d'interface chimie, physique, biologie, le Centre de Biophysique Moléculaire étudie les mécanismes moléculaires du vivant.

Résultat scientifique



La modification chimique de protéines, pour y conjuguer des médicaments ou des sondes d'imagerie, est une approche essentielle pour concevoir des outils biomédicaux de nouvelle génération, avec des propriétés taillées sur mesure. Réaliser la conjugaison de plusieurs cargos différents sur des sites précis permet d'amplifier considérablement le champ d'application de ces biomolécules.

Grâce au savoir-faire des chimistes de l'équipe « Protéine de synthèse et chimie bioorthogonale », des biologistes de l'équipe « Neurobiologie des récepteurs et innovations thérapeutiques » du CBM, et des chercheurs

des Laboratoires Servier, une nouvelle stratégie de double fonctionnalisation site-sélective a été implémentée sur un biomédicament de type affibody (une sorte de mini anticorps) capable de lier le marqueur tumoral HER2 et donc de cibler les cellules tumorales, comme par exemple celle du cancer du sein HER2 positif. Des expériences biochimiques et biophysiques sur cellules ont confirmé la sélectivité des conjugués pour le récepteur HER2. En outre, un double conjugué présentant deux cargos cytotoxiques inhibe de façon exacerbée la prolifération de cellules exprimant HER2, démontrant un puissant effet synergique.

Novak A., ... Morisset-Lopez S., ... Aucagne V. An efficient site-selective, dual bioconjugation approach exploiting N-terminal cysteines as minimalistic handles to engineer tailored anti-HER2 affibody conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, vol. 260, 115747 - doi : 10.1016/j.ejmech.2023.115747.

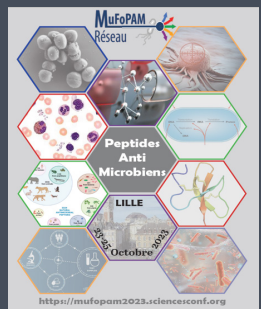
Manifestations scientifiques

35e colloque Biotechnocentre - 19-20 octobre 2023



Le Réseau Thématique de Recherche Biotechnocentre a pour but de promouvoir les liens entre les différents acteurs de la recherche en Région Centre travaillant dans les domaines des « Sciences de la Vie et de la Santé ». Chaque année, il organise un colloque mettant l'accent sur la recherche en région Centre et sur des sujets d'envergure internationale. Cette année encore, des doctorants du CBM ont été très actifs. Ils ont remporté 2 prix, Codruta Badescu-Singureanu pour sa communication orale et Albert Ngalle-Loth pour son poster. Les conférences de Stéphane Lemaire sur le stockage numérique sous forme d'ADN et de Nicolas Papon sur les voies de biosynthèse de molécules d'intérêt produites par les champignons ont tout particulièrement attiré l'attention des participants. Les sessions Biomédicaments et European Research Council ont aussi été beaucoup appréciées.

Journées MuFOPAM - 20-26 octobre 2023



L'association du réseau MuFoPAM a pris le relais du GDR dans le but de regrouper à Lille les scientifiques français s'intéressant aux peptides antimicrobiens (PAMs). Ces journées ont été l'occasion de conforter l'intérêt des PAMs face à l'augmentation des résistances aux antibiotiques dits « conventionnels », de découvrir de nouvelles molécules dans des espèces comme le charançon, le forficule et la crevette et de tester leurs activités biologiques sur des huîtres ou des chenilles. Ons Kharrat, doctorante du CBM, a reçu un premier prix poster pour sa communication sur l'activité antifongique de la défense d'insecte ETD151 (ainsi que cet été à Trieste à l'IMAP 2023, annual meeting on antimicrobial peptides).

Programme

«Emergence @ International»

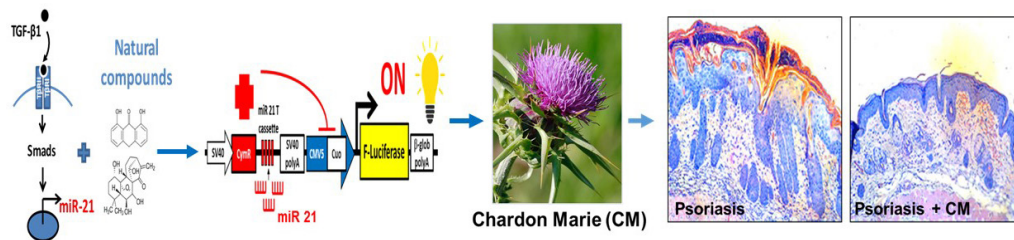
Célia Bonnet, lauréate d'une bourse « Emergence@International » (CNRS Chimie), est partie 2 semaines au Japon pour y donner 6 conférences sur ses travaux de recherche. Cela lui a permis de faire découvrir sa thématique internationalement et de créer de nouvelles collaborations. Elle s'est rendue aux universités d'Osaka, de Kyushu à Fukuoka, de Gifu, au National Institutes for Quantum Science and Technology à Chiba, à l'Institut technologique de Tokyo, et à l'Université de Tokyo (« International Research Center » du CNRS).

GDR AIM

Le GDR AIM (Agents d'Imagerie Moléculaire) a été reconduit en tant que réseau thématique (RT) sous la direction de Célia Bonnet du CBM et de Victor Goncalves de l'Université de Dijon. Les premières journées scientifiques de ce RT se sont déroulées à Paris du 16 au 18 octobre. Les 103 participants ont pu assister à 32 conférences orales, dont 2 données par des invités internationaux venus d'Allemagne et d'Autriche. 30 posters ont aussi été présentés, dont un par Manon Isaac du CBM qui a reçu le Prix de Meilleur Poster.

Résultats scientifiques

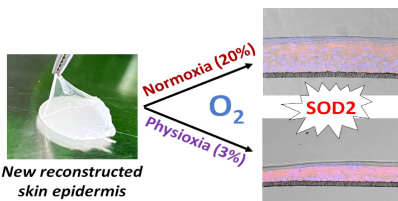
Le Chardon Marie, un extrait de plante aux vertus médicinales prometteuses pour la prise en charge du psoriasis.



Face à l'efficacité mitigée et la toxicité des traitements médicamenteux contre le psoriasis, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires. Des chercheurs du CBM ont mis au point une nouvelle stratégie de criblage de plantes médicinales basée sur l'activation de la voie de signalisation dépendante du TGFβ et

du microARN-21 dans les cellules de l'épiderme. Cet axe de régulation est profondément altéré dans un grand nombre de pathologies cutanées et est essentiel au maintien de l'intégrité de la peau. Grâce à ce criblage cellulaire, 3 extraits de plantes ont été identifiés dont la Silymarine, un mélange de 8 flavonolignanes extrait du Chardon Marie. Le séquençage à haut débit du transcriptome (RNA-seq) des kératinocytes traités avec la Silymarine a permis de révéler 3 signatures moléculaires majeures associées à la différenciation, au cycle cellulaire et au métabolisme lipidique. L'application cutanée de la Silymarine dans un modèle animal du psoriasis atténue le développement chronique de cette pathologie et même, dans certains cas, permet de la traiter. Cet extrait de plante représente par conséquent une alternative « naturelle » prometteuse aux traitements pharmacologiques actuels pour la prise en charge de cette pathologie lourde et invalidante. Ces travaux ont été réalisés dans le cadre d'un consortium collaboratif de laboratoires académiques et industriels appelé « ValBioCosm » financé par le programme Cosmétosciences ARD 2021 et soutenu par un Fonds Européen de Développement Régional (FEDER). Henriot E., ... Baril P. Targeting TGF-β1/miR-21 Pathway in Keratinocytes Reveals Protective Effects of Silymarin on Imiquimod-Induced Psoriasis Mouse Model. *JID Innovations*. 2022, vol. 3, n° 3, 100175 - doi : 10.1016/j.xjidi.2022.100175.

Comprendre l'impact de l'oxygène sur les défenses antioxydantes de notre peau.



Les modèles de peau reconstruite in vitro sont tous développés dans les conditions d'oxygène de l'air ambiant (18 à 20%) et sont largement utilisés pour étudier les mécanismes régissant les fonctions cutanées ou pour le criblage de molécules à visée pharmaceutique ou cosmétique. Pourtant, dans la peau, le taux d'oxygène physiologique est beaucoup plus bas, notamment dans l'épiderme où il descend entre 1 et 3%. En culture in vitro, les cellules cutanées se trouvent donc en hyperoxie. Ces modèles sont-ils représentatifs de l'état physiologique de notre peau ? Pour répondre à cette question, des chercheurs du CBM ont développé de nouveaux modèles 3D in vitro, dans les conditions d'oxygène du microenvironnement physiologique cutané. Ils ont ainsi montré que le taux

d'oxygène influe sur la prolifération des kératinocytes, la morphologie des épidermes reconstruits mais aussi sur les défenses antioxydantes qui permettent à la peau de mieux se défendre contre les radicaux libres qui induisent le vieillissement cutané. Ces nouveaux modèles sont donc plus représentatifs de la biologie cutanée et ouvrent des perspectives pour des études dermocosmétiques plus pertinentes. Chettouh-Hammas N., ... Grillon C. Improvement of Antioxidant Defences in Keratinocytes Grown in Physioxia: Comparison of 2D and 3D Models. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2023, vol. 2023, ID 6829931 - doi : 10.1155/2023/6829931.