

Avril 2024

## Édito



La recherche de demain nécessite un positionnement à l'échelle européenne. Dans ce cadre, le CBM se projette dans cette recherche en intégrant de jeunes chercheurs grâce à un financement européen MSCA : Carlo Pifferi, chimiste, arrivé au CBM grâce à une bourse Marie Curie puis ayant réussi brillamment le concours de chercheur CNRS et deux jeunes post-docs prometteurs qui viennent également d'obtenir cette bourse pour effectuer leurs recherches au CBM. Carlo s'intéressant à la chiralité nous avons isomérisé cet éditto. De plus, CNRS Chimie, notre institut, encourage les jeunes chercheuses et chercheurs à établir des collaborations internationales à travers un nouveau dispositif : vous prendrez ainsi connaissance de l'itinéraire de Célia Bonnet au Japon et du futur voyage de Federico Perche aux Etats-Unis, lauréats de cet appel d'offres. Ces réussites viennent s'ajouter à la prestigieuse bourse ERC obtenue par Marcin Suskiewicz, chercheur au CBM, présentée dans une précédente lettre.

En vous souhaitant bonne lecture,

## Programme

### «Emergence @ International»



Célia Bonnet, lauréate d'un Emergence@International de CNRS Chimie est partie au Japon pour développer des collaborations de recherche dans sa thématique de la chimie pour l'imagerie.

Au cours de ce séjour de 2 semaines, Célia a visité les universités de Osaka (Pr. Kikuchi), Kyushu (Pr. Yanai), Gifu (Pr. Hirayama), Tokyo (Pr. Ozawa), Tokyo Institute of Technology (Pr. Okada), et le National Institute for Quantum Science and Technology (Pr. Aoki). Ce tour du Japon a été pour elle l'occasion de donner 6 séminaires et d'échanger avec les groupes de ses hôtes, mais également d'autres groupes de ces universités sur des thématiques bioinorganiques. Ce séjour a été très enrichissant d'un point de vue scientifique et plusieurs collaborations vont se mettre en place. Il lui a également permis de découvrir la gastronomie japonaise et plus généralement la gentillesse et l'accueil chaleureux des japonais ! Un grand merci à CNRS Chimie pour ces programmes Emergence@International qui représentent une expérience humaine et scientifique unique !

L'aventure continue avec Federico Perche qui a reçu un financement de CNRS Chimie pour un séjour de 15 jours aux Etats-Unis afin de créer un réseau de collaborations scientifiques.

## Portrait



Carlo Pifferi a été recruté en février 2024 comme chargé de recherche CNRS dans l'équipe « Protéines de Synthèse et Chimie Bioorthogonale » dirigée par Vincent Aucagne.

De nationalité italienne, il a effectué ses études en chimie pharmaceutique à l'université de Florence (Italie) et obtenu son doctorat en chimobiologie en 2017 à l'université Grenoble-Alpes. Il a effectué un premier stage

postdoctoral au centre d'investigation coopérative « bioGUNE » à Derio en Espagne jusqu'en 2021.

Il a alors rejoint l'équipe dont il fait actuellement partie et a obtenu une bourse Marie Skłodowska-Curie.

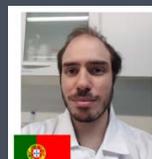
Au CBM, Carlo a acquis de nouvelles expertises en synthèse chimique des protéines. Actuellement, sa thématique de recherche vise à développer une stratégie multidisciplinaire originale à visée thérapeutique combinant chimie de synthèse, immunologie et biologie moléculaire. Son objectif est de concevoir des protéines synthétiques de conformation « D », c'est-à-dire entièrement composées d'acides aminés de chiralité D (alors que les acides aminés naturels sont de conformation « L ») qui vont lui permettre de développer de nouveaux outils de ciblage moléculaire plus stables et ayant moins d'effets secondaires. Les compétences de Carlo sont multiples : initialement centrées sur la synthèse chimique et les études biophysiques de complexes multivalents glycosylés, elles se sont étendues à la conception et l'étude in vivo de vaccins synthétiques et d'adjuvants.

## Vie du laboratoire



### SCF Chemical Biology Symposium 2024 20-24 janvier 2024

Lylia Azzoug, doctorante dans l'équipe « Protéines de synthèse et chimie bioorthogonale », a reçu le prix poster de la conférence « Chemical Biology Symposium 2024 », organisée par la Société Chimique de France. Ce prix récompense son travail intitulé « An efficient strategy to bioconjugate disulfide-containing peptides via thiol-maleimide chemistry while preserving their bridging pattern ».



Dr Rafael Aroso  
New MRI contrast agents



Dr Ross Ballantine  
Peptide/protein chemistry

### Bourses Marie Skłodowska-Curie

Rafael Aroso et Ross Ballantine, respectivement diplômés de l'université de Coimbra au Portugal et de la Queen's University de Belfast en Irlande du Nord, ont obtenu une bourse Marie Skłodowska-Curie afin d'effectuer un contrat postdoctoral dans les équipes « Complexes métalliques et IRM » et « Protéines de synthèse et chimie bioorthogonale » du CBM. Rafael développe des complexes paramagnétiques basés sur les métaux, tel que le fer, pour des applications IRM. Ross étudie des acides aminés thiophénoliques pour le marquage de protéines.



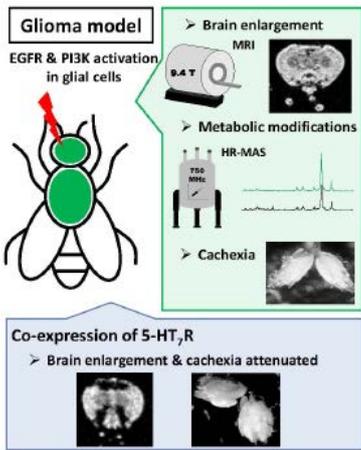
### Nouveaux doctorants

Bienvenue aux 14 doctorants arrivés depuis octobre 2023 !

Le 12 mars ils ont présenté leurs sujets de thèse au cours d'une session posters.

De haut en bas et de gauche à droite : Gilles Métrard, Johnathan Black, Océane Quin, Gilles Le Rouzic, Simon Héry, Audrey Roussel, Daniela Teixeira, Abdoul Kaboré, Ayena Kossi, Aanchal Mishra, Steevens Bouaziz, Petra Cutuk.

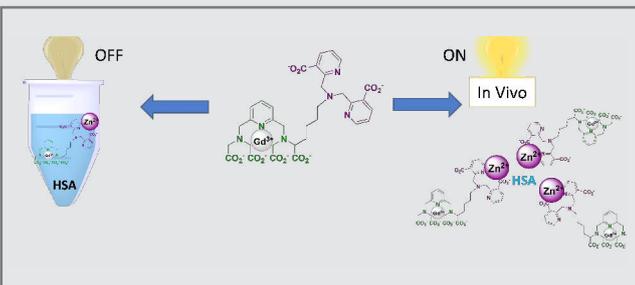
Ne sont pas sur la photo : Léa Diebold et Laura Divoux.



## RMN et IRM : un duo magnétique pour comprendre les cancers du cerveau

Les gliomes représentent 50 % des cancers du cerveau et constituent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. La surexpression des récepteurs de l'EGF et d'une enzyme (la phosphoinositide 3-kinase, PI3K) dans les cellules gliales, cellules du système nerveux, induit une hypertrophie du cerveau nettement visible par IRM et l'apparition d'une cachexie (fonte du tissu adipeux et des muscles). Le métabolisme cellulaire, exploré par la RMN à angle magique haute résolution (HR-MAS) et par la RMN 2D liquide, présente des altérations notables. Dans ce modèle de gliome, lorsque nous avons induit l'expression d'un récepteur de la sérotonine, le R5-HT<sub>7</sub>, à la surface des cellules gliales, les effets associés au développement du gliome, comme l'hypertrophie du cerveau et la cachexie sont atténués, révélant ainsi le potentiel thérapeutique de ce récepteur.

Bertrand M., Szeremetá F., Hervouet-Coste N. et al. An adult Drosophila glioma model to highlight metabolic dysfunctions and evaluate the role of the serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor as a potential therapeutic target. The FASEB Journal. 2023, 37:e23230. doi : [10.1096/fj.202300783RR](https://doi.org/10.1096/fj.202300783RR)

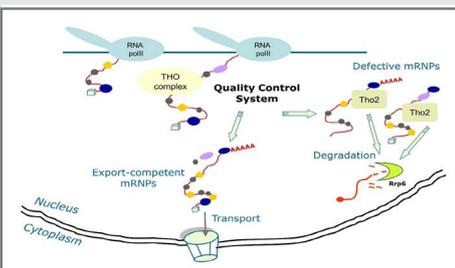


## De nouveaux agents de contraste IRM pour détecter le zinc

Le zinc, élément essentiel du corps, entre dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Des dérèglements de concentrations sont impliqués dans des maladies comme les cancers, le diabète ou les maladies neurodégénératives. Imager le zinc par des techniques non invasives comme l'imagerie IRM est donc important pour une prise en charge précoce de ces pathologies. L'équipe « Complexes métalliques et IRM » a mis au point des agents de contraste qui rendent possible la détection du zinc en présence de l'Albumine sérique humaine (HSA), une protéine abondante du sang. Une étude physico-chimique approfondie a révélé les paramètres structuraux importants pour une

bonne efficacité de ces agents en présence de HSA. La modification de la structure a également permis d'utiliser ces agents de contraste *in vivo*, et de mettre en évidence un nouveau mécanisme de détection du zinc, basé sur une accumulation locale de l'agent dans les tissus riches en zinc. Ceci permet une détection *in vivo* du zinc à haut champ alors qu'*in vitro* dans les mêmes conditions, le composé est inefficace.

Malikidogo K.P., Isaac M., Uguen A. et al. Gd<sup>3+</sup> complexes for MRI detection of Zn<sup>2+</sup> in the presence of Human Serum Albumin: structure activity relationships. Inor. Chem. 2023, 62, 17202-17218. doi : [10.1021/acs.inorgchem.3c02280](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c02280) et Malikidogo K.P., Isaac M., Uguen A. et al. Zinc sensitive MRI contrast agents: importance of local probe accumulation in zinc-rich tissues. Chem. Comm. 2023, 59, 12883-12886. doi : [10.1039/D3CC03137C](https://doi.org/10.1039/D3CC03137C)



## Le rôle de la protéine Tho2 dans le contrôle de la qualité de l'ARN

Cet article est dédié à notre collègue A. Rachid Rahmouni, qui nous a quitté en avril 2021.

L'expression des gènes codant pour les protéines est un processus à plusieurs étapes. Le message génétique (ADN) est d'abord transcrit en une molécule d'ARN pré-messager par l'ARN polymérase II. Pendant cette étape, des protéines s'associent à l'ARN pré-messager pour former une particule ribonucléoprotéique appelée mRNP. Le complexe THO joue un rôle important dans ce processus car il coordonne l'assemblage de la particule mRNP en une forme structurellement et fonctionnellement adéquate. Cet assemblage est vérifié par un processus de contrôle-qualité. Seules les mRNPs correctes peuvent être exportées vers le cytoplasme pour la synthèse protéique tandis que les mRNPs défectueuses sont dégradées dans le noyau par l'exosome Rps6. Le mécanisme de ce contrôle-qualité reste énigmatique.

Des chercheurs du CBM en collaboration avec des collègues de la Faculty of Food Technology and Biotechnology, de l'Université of Zagreb, ont montré que le composant Tho2 du complexe THO a aussi un rôle indépendant du complexe THO : Tho2 initie spécifiquement la dégradation des mRNPs en recrutant Rps6 vers les régions d'ADN où les mRNPs sont synthétisées et garantit que seules les mRNPs correctes seront exportées vers le cytoplasme. Les résultats confortent l'idée que le contrôle-qualité des mRNPs est un mécanisme important et conservé de la levure à l'homme.

Beauvais V, Moreau K, Žunar B. ...Rahmouni AR. Tho2 is critical for the recruitment of Rps6 to chromatin in response to perturbed mRNP biogenesis. RNA. 2023, 30, 89-98. doi : [10.1261/rna.079707.123](https://doi.org/10.1261/rna.079707.123)



## Promotion CMI-CITC 2023-2028

La nouvelle promotion CMI-CITC est composée d'étudiants venus des 4 coins de la France. Ils sont prêts à relever les enjeux futurs de l'innovation thérapeutique et cosmétique.

De gauche à droite : Sawsana Benameur, Roxanne Rives, Clémence Tudeau, Lorette Bottois, Auréline Bigorne, Morgane Correia, Kawthar El Moussati, Gabrielle Degardin, Flora Ishimwe, Sibylle Marquignon, Alejandra Manga, Manon Venara, Tom Joubert, Léane Pereira-Vilar, Emma Gentils, Meriem Khaldi, Asma El Haddad.