

## Le CHU de Nantes s'associe à l'Université de Nantes et Oniris dans le projet de création d'un Institut Hospitalo-Universitaire (IHU)

**Dans le cadre des appels d'offre du grand emprunt et à l'issue d'une sélection hautement compétitive, cinq Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) seront prochainement créés en France. Parmi les premières candidatures : le projet du Centre Hospitalier Universitaire, de l'Université de Nantes et de l'ONIRIS qui ont annoncé en mai dernier joindre leurs forces pour la création d'un IHU provisoirement intitulé : « European Center for Transplantation Sciences and Immunotherapy ». Un projet soutenu par Nantes Métropole et la région des Pays de la Loire...**

### Un des plus importants pôles de recherche en santé français

Le pôle de recherche en santé nantais s'est affirmé en moins de dix ans comme l'un des plus importants de France. Il a obtenu une reconnaissance internationale dans de nombreux domaines : immunologie et transplantation, cancérologie, cardiologie, gastro-entérologie, nutrition humaine, thérapies cellulaires et géniques, biomatériaux... Il est aujourd'hui un élément clé de l'attractivité des Pays de la Loire et un moteur du développement de la recherche dans toute la Région. Le succès de son développement repose sur une étroite collaboration entre le CHU, le monde de la recherche, l'INSERM, l'Université et les entreprises de biotechnologies ainsi que sur le soutien apporté par l'Etat et les collectivités.

Le projet d'IHU nantais privilégie une approche de médecine et de recherche translationnelles. Il se concentre sur le malade, la compréhension et la guérison de sa maladie. Piloté par le Pr. Jean-Paul SOULILLOU, médecin et chercheur reconnu dans le domaine, le projet fédère à ce jour plus de 1100 personnes (dont près de 200 chercheurs au sens du rapport de la commission Marescaux sur les IHU) et s'affirme comme le premier

programme européen dans le domaine des Sciences de la Transplantation, axe de santé prioritaire.

« Depuis une dizaine d'années - souligne le Pr. SOULILLOU - le CHU bénéficie d'un mode de fonctionnement en instituts tout à fait original, propice à la recherche, à la médecine translationnelle et à l'innovation... ».

Cette approche novatrice se traduit par une collaboration étroite entre les équipes de cliniciens et de chercheurs à proximité des patients, permettant un flux bidirectionnel des connaissances : du patient à la recherche et de la recherche au patient. Les connaissances les plus récentes sont ainsi directement optimisées au bénéfice du patient et de l'innovation médicale.

« Nos équipes sont issues pour la plupart des instituts nantais dont le modèle de gouvernance est cité en modèle. Elles sont très fortement imprégnées d'une culture de conduite de projets qui consiste en une gestion transversale des soins, de la recherche et de l'enseignement », ajoute le Pr SOULILLOU. « Nous sommes convaincus que le regroupement de toutes ces compétences au sein d'un IHU confortera et amplifiera les synergies existantes afin de faire progresser et d'accélérer les innovations thérapeutiques aux bénéfices du patient et de la médecine. Nos équipes travaillent sur des programmes qui pourraient bouleverser le champ médical dans les années à venir... »

### Centre d'excellence européen en sciences de la transplantation

Le projet IHU allie une activité clinique de premier plan à une fédération de laboratoires de recherche fondamentale et appliquée de haut niveau :

- Côté clinique, le CHU se classe parmi les premiers centres en Europe pour

la greffe de rein (plus de 4000 greffes réalisées) ; il figure dans le duo de tête en France pour la greffe de pancréas et parmi les premiers établissements français pour l'allogreffe de cellules hématopoïétiques et les greffes thoraciques (cœur et poumons).

- Côté recherche, l'IHU réunit trois unités mixtes complètes labellisées INSERM-Université de Nantes auxquelles s'ajoutent d'autres équipes rattachées à l'INSERM, à l'INRA, à Oniris (Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et l'Alimentation Nantes-Atlantique), à l'Etablissement Français du Sang (EFS) Pays de Loire et à l'Université de Nantes.

L'IHU réunit ainsi des équipes de greffes d'organes vascularisés, de tissus, de cellules, de moelle osseuse et de gènes thérapeutiques. Les chercheurs et cliniciens appartenant à ces équipes sont à l'origine de plus de 3000 publications ces quinze dernières années. Leurs expertises sont déjà mises en synergie à travers plusieurs programmes communs de recherche, concernant aussi bien les aspects spécifiquement cliniques (épidémiologie, prévention, éducation, soins, éthique), que la compréhension et la régulation des mécanismes de rejet d'organes, de cellules et de gènes, la découverte, la validation et l'utilisation de biomarqueurs pour une médecine personnalisée (développement de tests et de marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques), ou encore, la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouveaux traitements immunosuppresseurs.

La dynamique impulsée par la création d'un IHU des Sciences de la Transplantation permettrait de générer de nouvelles synergies entre des équipes. Ainsi, des progrès rapides seraient envisageables dans la prévention et le traitement de la GvH (maladie du greffon contre



Jean-Paul SOULILLOU  
© G. Voynet / Fondation CENTAURE

l'hôte) qui est la première complication lors d'une greffe de moelle osseuse allogénique. Il serait aussi possible d'utiliser des cellules régulatrices de la moelle pour améliorer les résultats des greffes d'organe. Enfin, l'IHU apporte une masse critique d'immunologistes dédiés à la compréhension de la réponse immune contre les gènes thérapeutiques et leur vecteur, étape clé pour l'accès à l'application clinique de la recherche sur la thérapie génique.

### La première banque européenne de données cliniques

Les recherches épidémiologiques et cliniques s'appuient sur des cohortes de patients transplantés d'ampleur nationale. Dans le domaine de la greffe de rein et de pancréas, le suivi de la cohorte est ainsi assuré par la première banque européenne de données cliniques informatisée et validée par des audits annuels (DIVAT). Cette banque est mutualisée à ce jour aux sept principaux centres français de greffe de rein. Elle regroupe près de 15 000 patients avec un degré d'exhaustivité dans les informations collectées de premier ordre (près de 300 paramètres par patient). DIVAT s'articule avec la première collection européenne d'échantillons biologiques de sujets transplantés (DIVAT BioColl.). Un couplage qui permet une recherche translationnelle en transplantation unique en Europe.

### Des plates-formes de recherche uniques et des partenariats étroits avec le secteur privé

Les équipes de l'IHU s'appuient sur des animaleries « petits » et « grands animaux », et sur des plates-formes technologiques et d'expertise de pointe comme celles de :

- Génomique fonctionnelle, labellisées IBISA - le label national inter-organismes des outils structurants ;
- Transgénése chez le rat (IBISA, Science 2009) ;
- Biothérapies et Physiopathologie Animale (IBISA) ;
- Centre d'Investigation Clinique de Biothérapies (CIC noté A+ par l'INSERM) ;
- Plateau technique d'Imagerie Médicale du Centre de Recherche et d'Investigation Préclinique (CRIP) d'Oniris ;
- Centre d'immunomonitorage (CIMNA) ;
- Unité de Thérapie Génique et Cellulaire (UTGC).

**Froilabo**

**Centrifugeuse SW14 ...**  
**Ensemble, imaginons le futur !**

**NOUVEAU !**

FROILABO innove et présente : la **SW14**

La centrifugeuse SW14 vous permet non seulement de centrifuger des microvolumes mais aussi des volumes de 10 ml, 15 ml et 50 ml. Plus besoin de 2 centrifugeuses sur votre paillasse !!

- Haute vitesse : 14 000 rpm
- Changement de rotor en 1 seconde
- Capacité maximale : 6 x 50 ml avec rotor angulaire
- Capacité en microtubes importante : 48 x 0.2 ml

FROILABO - 8 Bd Monge - 69330 Meyzieu  
www.froilabo.com - froilabo@froilabo.com

Etuves    Congélateurs -86°C    Incubateurs    Encloîtres ICH



L'ensemble s'adosse à un cluster de sociétés de biotechnologies liées au pôle de compétitivité « Atlanpole Biotherapies ». Grâce à une stratégie d'essaimage menée par le CHU de Nantes en partenariat avec ce pôle de compétitivité, six PME sont nées de la propriété intellectuelle des cliniciens et chercheurs de l'IHU : cinq opèrent dans les biotechnologies – TcL and Expression, Clean Cells, TcL Pharma, Cytune Pharma, In Cell Art – et une dans les technologies de l'information et de la communication en e-Santé – IDBC/A2Com. S'associant au projet, ces entreprises offrent ainsi des opportunités uniques de valorisation et de transfert des découvertes vers la clinique. Deux autres entreprises en forte cohérence thématique avec l'IHU, Vivalis, récemment cotée en bourse, et une jeune start-up, Afflogic, se sont aussi jointes au projet.

Précisons enfin que les équipes de l'IHU mènent également des programmes aux nouvelles frontières de la transplantation, susceptibles de bouleverser le champ médical dans les prochaines décennies, en particulier l'utilisation d'organes et de cellules d'origine animale, de cellules génétiquement modifiées ou de gènes pour la médecine régénérative ou l'induction de la tolérance immunitaire.

Aujourd'hui, des essais précliniques peuvent être réalisés sur des plates-formes d'expérimentation « grands animaux » uniques en Europe (chiens, porcs génétiquement modifiés, primates) dans le but de tester les xénotransplantations et le traitement de maladies mono-géniques par thérapie génique.

Pour Jean-Marc AYRAULT, Député-Maire de Nantes et Président de Nantes Métropole : « *L'implantation d'un IHU à Nantes est un enjeu stratégique pour tout l'Ouest de la France. Pour Nantes, ce sera le couronnement de quinze ans d'investissement dans la Santé, et la reconnaissance de l'excellence de ses équipes de recherche...* ».

S. DENIS

**Contact :**

David Riochet, PhD, MBA,  
Délégué aux financements et à l'organisation de la recherche /  
Senior Project Manager  
Coordination générale projet IHU  
Hôpital Hôtel Dieu - CHU de Nantes  
30, Bd Jean Monnet  
44093 Nantes cedex 01- France  
**E-mail :** david.riochet@univ-nantes.fr  
**Tél :** +33 (0)2 40 08 49 50

**En Bref... En Bref...**

**Cancer de la peau : une molécule impliquée dans le développement des métastases**

*Face à l'accroissement constant du nombre de cancer de la peau, de nombreuses campagnes de prévention mettent l'accent sur les dangers du soleil et les moyens de s'en prémunir. Le mélanome cutané représente environ 4% des cancers de la peau mais il est responsable de 80% des décès liés à un cancer dermatologique notamment à cause de sa propension à évoluer rapidement vers des stades métastatiques. Des chercheurs de l'Inserm dirigés par Alain Mauviel à l'Institut Curie viennent de découvrir un mécanisme moléculaire impliqué dans la capacité de dissémination des métastases du mélanome cutané.*

*Ces travaux sont publiés dans le numéro d'août de The Journal of the National Cancer Institute.*

En 2010, plus de 8 255 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués en France dont 53% chez les femmes et 47% chez les hommes selon l'Institut de Veille Sanitaire. L'exposition aux rayons ultraviolets est la principale cause de cancer de la peau. A chaque exposition, l'action des rayons altère les cellules de la peau. Celles-ci disposent de mécanismes d'adaptation qui leur permettent de réparer les dommages qu'elles subissent. Mais cette capacité naturelle de réparation n'est pas inépuisable : en cas d'expositions brutales et répétées, la peau ne parvient plus à se défendre contre les dégâts causés. Des altérations dans l'ADN ainsi que des modifications du microenvironnement cellulaire (dérégulations épigénétiques) peuvent se produire et entraîner la transformation cancéreuse des cellules.

Au plan moléculaire, les mélanomes sont caractérisés par la perte d'expression de gènes régulateurs du cycle cellulaire, et par l'activation constitutive de voies de signalisation diverses. La compréhension du rôle de ces signaux au cours de l'initiation et la progression du mélanome est indispensable à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces.

Dans cette étude, les chercheurs de l'Inserm à l'Institut Curie se sont intéressés au rôle du facteur de transcription GLI2 au cours de la progression du mélanome. Ils démontrent

que son expression est variable d'une lignée cellulaire à l'autre et hétérogène au sein d'une même tumeur. Grâce à des analyses fonctionnelles, les chercheurs démontrent que GLI2 est directement impliqué dans la perte d'expression de molécules d'adhésion intercellulaires, ce qui favorise le potentiel invasif des cellules de mélanome et participe à leur capacité à former des métastases. Dans les lésions humaines, l'expression de GLI2 est augmentée dans les tumeurs les plus agressives et dans les métastases. GLI2 pourrait donc être un facteur de progression du mélanome.

En 2007, GLI2 avait été identifié par l'équipe d'Alain Mauviel comme un gène-cible direct du TGF-β, un facteur de croissance qui favorise le développement métastatique de nombreux cancers dont le mélanome. L'utilisation de GLI2 comme marqueur de progression de la maladie à visée pronostique ou thérapeutique est en cours de validation, de même que l'utilisation de cette protéine comme cible thérapeutique spécifique.

**Source :**

GLI2-Mediated Melanoma Invasion and Metastasis  
Vasileia-Ismini Alexaki, Delphine Javelaud, Leon C. L. Van Kempen, Khalid S. Mohammad, Sylviane Dennier, Flavie Luciani, Keith S. Hoek, Patricia Juárez, James S. Goydos, Pierrick J. Fournier, Claire Sibon, Corine Bertolotto, Franck Verrecchia, Simon Saule, Veronique Delmas, Robert Ballotti, Lionel Larue, Philippe Saiag, Theresa A. Guise, Alain Mauviel  
J Natl Cancer Inst 2010; 102(15):1148-1159  
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/102/15/1148>

**Contact chercheur**

Alain Mauviel  
Directeur de recherche Inserm  
Equipe « TGFβ et Oncogénèse »  
Institut Curie/ Inserm U1021- CNRS UMR3347

**Email :** alain.mauviel@curie.fr  
**Web :** <http://www.curie.fr/equipe/392>



Votre Partenaire en  
**Chromatographie**



**De la seringue aux colonnes**

Des seringues de haute précision adaptées à votre utilisation

Des colonnes polymères HPLC longue durée, stables en température pour applications variées

Une longue expérience en transfert de liquides et préparation d'échantillons

Pour plus d'informations rejoignez-nous sur :  
[www.hamiltoncompany.com/HPLC](http://www.hamiltoncompany.com/HPLC)



HAMILTON Bonaduz AG • CH-7402 Bonaduz • Suisse  
contact@hamilton.ch • [www.hamiltoncompany.com](http://www.hamiltoncompany.com)