



Une première pierre posée à l'Inra de Jouy-en-Josas et bientôt 4000 m² pour 350 microbiologistes de l'alimentation au service de la santé

Le 20 septembre dernier, Marion GUILLLOU, présidente de l'Inra, a posé la première pierre du bâtiment Xavier Leverage sur le site INRA de Jouy-en-Josas (78). La cérémonie s'est déroulée en présence de Didier HOFFSHIR, directeur scientifique à la Direction générale pour la recherche et l'innovation du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et Isabelle THIS SAINT-JEAN, vice-présidente du Conseil Régional d'Ile-de-France, chargée de l'enseignement supérieur et de la recherche. Le bâtiment Xavier Leverage est une des entités qui permettront à l'horizon 2013 de regrouper, sur 10 000 m², les 350 chercheurs de l'unité Micalis, Microbiologie de l'alimentation au service de la santé.

Le bâtiment Xavier Leverage, une réponse aux exigences de la science de demain

Micalis est une unité mixte de recherche Inra-AgroParisTech. Ses objectifs sont

triples. Le premier vise à analyser le métagénome de différents écosystèmes microbiens et à étudier leurs interactions avec l'environnement ; ces écosystèmes peuvent être humains (microbiote intestinal) ou alimentaires (fromage, saucisson). Le 2ème axe porte sur la compréhension de l'apparition de microorganismes pathogènes au cours des processus de transformation des aliments, leur dépistage et leur prévention. Troisième objectif : la modélisation des microorganismes pour prédire et contrôler leur fonctionnement.

Le centre Inra de Jouy-en-Josas s'étend sur un domaine de 50 hectares et emploie plus de 1600 personnes. Son ambition scientifique est de développer des recherches innovantes et des applications sur les animaux d'élevage, les aliments et les microbes. Les compétences en mathématiques appliquées et en informatique alliées à celles des chercheurs en biologie permettent de relever le défi de la biologie prédictive, une nouvelle



© INRA/Christophe Maitre

approche du vivant et de ses relations avec les environnements.

Le bâtiment Xavier Leverage, dont la première pierre a été posée le 20 septembre, comptabilise à lui seul 4000 m² de surface utile. Ce projet immobilier répond aux exigences de haute qualité environnementale et aux besoins de la science de demain. Il prolonge le potentiel scientifique de l'INRA en Ile-de-France et s'intègre dans l'environnement exceptionnel de la Vallée de la Bièvre. L'architecture extérieure épousera la déclivité du terrain et favorisera son intégration dans le paysage : toiture végétalisée, faible hauteur et façade ouverte vers le sud. A l'intérieur, les espaces sont prévus pour la rencontre et le partage des idées. Le budget de 19 millions d'euros est co-financé par le Contrat de plan Etat-Région et l'Inra.

La recherche sur les microbes : domaine de prédilection de l'unité Micalis

Chaque année les chercheurs de Micalis publient une centaine d'articles scientifiques. Stéphane AYMERICH, directeur de l'Unité, nous présente quelques unes des avancées marquantes obtenues dans chacun des trois pôles thématiques.

→ Ecosystèmes : le microbiote, l'hôte et l'aliment

Ce pôle étudie les écosystèmes alimentaires et intestinaux, domaine dans lequel la métagénomique a permis une avancée majeure. Auparavant, les

techniques disponibles masquaient la plupart des populations dominantes de l'écosystème intestinal au profit des espèces bactériennes plus faciles à cultiver *in vitro*. Aujourd'hui, il est enfin possible de procéder à une description exhaustive des écosystèmes microbiens et d'explorer les interactions fonctionnelles entre les aliments, le microbiote intestinal et son hôte. Des équipes du pôle ont ainsi pu établir un catalogue exhaustif des gènes du microbiote intestinal de la population humaine (Qin et al., Nature 2010), qui en compte 150 fois plus que le propre génome de l'Homme.

Ces mêmes équipes ont ensuite décrit trois grands groupes de microbiote intestinal, ou « entérotypes », se distinguant par leur composition bactérienne. Une analyse statistique approfondie de cohortes humaines a permis d'identifier au sein des microbiotes des gènes particuliers, dont l'abondance dans le métagénome est corrélée à la masse corporelle (Arumugam et al., Nature 2011). De tels « biomarqueurs » pourraient constituer des outils de diagnostic, voire de pronostic, très précieux.

Plus récemment, deux équipes du pôle ont montré comment une bactérie du yaourt peut coloniser le tube digestif et moduler l'activité de l'épithélium du côlon (Rul et al., J. Biol. Chem., 2011). En parallèle, un autre groupe a identifié une enzyme du microbiote qui contribue à la détoxification des xénobiotiques. Un déséquilibre dans sa production pourrait être lié au cancer du côlon ▶▶▶



« Pose de la première pierre du bâtiment Xavier Leverage à l'INRA. »

© INRA/Christophe Maitre



Classe AS, le meilleur de la volumétrie

Lorsque les budgets se resserrent, vous voulez un produit qui vous apporte une réelle valeur ajoutée. Nos nouvelles gammes de pipettes et burettes classe AS sont fabriquées selon les normes de précision de classe mondiale que vous attendez de notre célèbre marque de verrerie volumétrique MBL®. Elles apportent désormais l'avantage d'accélérer le temps d'exécution et de faciliter considérablement le nettoyage. Et, grâce à quelques astucieux changements, nous avons également réduit nos coûts et nous sommes en mesure de vous offrir des prix plus compétitifs que jamais. Pour en savoir plus sur notre offre nous vous invitons à visiter nos sites : www.scilabware.com ou www.bibby-scientific.fr

MBL®

More value for money | Better performance | Lower prices

Bibby Scientific France 21 du Rocher Vert 77793 Nemours Cedex
Tel. : 01 64 45 13 13 Fax : 01 64 45 13 00 www.bibby-scientific.fr



(Gloux et al., PNAS 2011). Au-delà de ces premiers résultats, la métagénomique fonctionnelle, en plein essor dans l'unité grâce à des équipements robotisés, permet maintenant d'explorer systématiquement les propriétés exprimées par le microbiote.

→ Risques et sécurité microbiologique de l'alimentation

Les chercheurs tentent de comprendre comment certains microorganismes, généralement inoffensifs, peuvent réagir aux contraintes imposées lors des différentes étapes de fabrication et de conservation des aliments et devenir dangereux, parce qu'ils parviennent à se multiplier de manière inhabituelle. Ces équipes s'attachent aussi à comprendre comment, après ingestion des aliments contaminés par exemple, ces microorganismes s'adaptent aux conditions du tube digestif et infectent éventuellement leur hôte. Ces travaux ont pour objectif le développement

d'outils d'identification des dangers, de stratégies de prévention et de lutte contre les microorganismes pathogènes d'origine alimentaire.

Une équipe a scruté les processus d'adaptation de différentes bactéries pathogènes opportunistes lors de la colonisation de l'hôte. Elle a montré que cette adaptation leur permettait de contourner l'action d'une nouvelle classe d'antibiotiques dont l'intérêt n'avait été évalué qu'*in vitro* (Brinster et al., Nature 2009). D'autres équipes du pôle ont récemment découvert la capacité de certaines bactéries à pénétrer très profondément un biofilm et à le rendre « poreux » et donc accessible à des agents anti-microbiens. Les biofilms sont des pellicules de bactéries qui recouvrent les matériaux inertes ou biologiques et peuvent héberger des microorganismes pathogènes, ce qui présente un danger dans l'industrie agroalimentaire. Alors que les biofilms sont récalcitrants à

de nombreux agents anti-microbiens (antibiotiques, désinfectants...), cette propriété nouvelle ouvre la voie vers de nouveaux procédés d'élimination. Elle a fait l'objet d'un dépôt de brevet.

→ Biologie systémique et synthétique : une approche globale des processus biologiques

Les équipes de ce pôle développent une approche nouvelle de la biologie, qui consiste à aborder le microorganisme ou le processus biologique comme un « tout », un « système », et non simplement comme une somme d'éléments. Avec des mathématiciens et informaticiens, ces équipes construisent des modèles explicatifs et prédictifs des comportements des microorganismes. Ces modèles mathématiques permettront de guider de manière rationnelle la modification des microorganismes, afin d'exploiter leurs capacités de biosynthèse et de transformation. Cette biologie « synthétique » ouvre vers des applications

dans les domaines de la chimie verte (fermentation de la matière végétale) ou blanche (transformations secondaires des produits de fermentation), de la santé ou de l'alimentation.

En utilisant des techniques microscopiques de pointe et des modèles mathématiques sophistiqués, une équipe du pôle a récemment élucidé le mécanisme complexe de synthèse de la paroi bactérienne et le rôle du « squelette » bactérien dans celui-ci (Dominguez-Escobar et al., Science 2011). Ces résultats ont profondément renouvelé notre connaissance de ces processus fondamentaux, et sont particulièrement importants dans le cadre de la recherche de nouveaux antibiotiques ayant la paroi bactérienne pour cible.

Contact :
Stephane Aymerich, directeur de l'unité de recherche Micalis
Tél : 01 34 65 27 51
stephane.aymerich@jouy.inra.fr

En Bref ...

Vers l'utilisation des cellules souches adultes iPS pour la thérapie génique

Dans le cadre d'un projet mené par des équipes de l'université de Cambridge et du Sanger Institute, en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, des chercheurs montrent pour la première fois que des cellules souches adultes appelées iPS (Induced pluripotent stem cells – cellules souches pluripotentes induites), produites à partir de cellules de patients atteints d'une maladie du foie, peuvent être génétiquement corrigées puis différenciées en cellules hépatiques pour participer à une régénération du foie dans un modèle animal. Ces travaux, publiés le 12 octobre sur le site de la revue Nature, constituent une preuve de concept majeure pour envisager le recours futur à ces cellules souches chez l'Homme, en vue d'une thérapie génique.

Depuis quelques années, les scientifiques savent produire des cellules ayant les propriétés de cellules souches à partir de cellules déjà matures et spécialisées de notre organisme, comme celles de la peau. Ces cellules souches, appelées « iPS », sont dites « pluripotentes » : elles peuvent fournir des cellules spécialisées, sur commande, possédant le même patrimoine génétique que les cellules d'origine. Les cellules iPS constituent une base potentielle à l'exploration de nombreux domaines thérapeutiques, notamment celui des greffes ou de la thérapie génique. Pour autant, les travaux menés sur ces cellules n'avaient pas à ce jour apporté de preuve de leur efficacité potentielle *in vivo* pour de telles utilisations.

Des chercheurs du Sanger Institute et de l'université de Cambridge (Royaume-Uni), avec la collaboration d'une équipe française Institut Pasteur/Inserm, viennent pour la première fois de démontrer que les cellules dérivées de cellules souches iPS peuvent être utilisées dans le cadre d'une thérapie génique pour contribuer à pallier les effets d'une pathologie dans un modèle de souris portant une insuffisance hépatique.

Les chercheurs ont travaillé sur une maladie génétique rare qui affecte le foie. Elle est due à une mutation ponctuelle dans le gène de l'enzyme alpha-1-antitrypsine, essentielle au bon fonctionnement des cellules hépatiques. Chez l'enfant, elle se manifeste par des symptômes plus ou moins bénins (jaunisse, distension de l'abdomen...), mais peut évoluer progressivement chez l'adulte vers un emphysème pulmonaire et une cirrhose, contre laquelle le seul espoir de guérison est une transplantation de foie.

Les chercheurs de l'université de Cambridge, dirigés par Ludovic Vallier et David Lomas, et du Sanger Institute, conduits par Allan Bradley, ont dans un premier temps prélevé des cellules de la peau de patients, et les ont mis en culture *in vitro* afin de les « dédifférencier » et de leur conférer les propriétés de cellules souches pluripotentes : c'est le stade « cellules iPS ». Les scientifiques sont alors parvenus, par génie génétique, à corriger dans ces cellules la mutation responsable de la maladie. Ils ont ensuite engagé ces cellules souches devenues « saines » dans la voie de maturation les conduisant à se différencier en cellules du foie.

Les scientifiques de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, menés par Hélène Strick-Marchand dans l'unité mixte Institut Pasteur/Inserm Immunité innée dirigée par James Di Santo, ont alors testé les nouvelles cellules hépatiques humaines ainsi produites sur un modèle animal atteint d'insuffisance hépatique. Leur travail a montré qu'elles étaient d'une part parfaitement fonctionnelles et aptes à s'intégrer dans le tissu existant, et d'autre part qu'elles contribuaient à la régénération du foie chez les souris traitées. Ces travaux pionniers, publiés dans *Nature*, renforcent ainsi les espoirs des communautés scientifiques et médicales dans le recours aux cellules iPS à des fins thérapeutiques chez l'Homme.

Source:

Targeted gene correction of α 1-antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells, *Nature*, en ligne le 12 octobre 2011.

Kosuke Yusa (1)*, S. Tamir Rashid (2,3)*, Helene Strick-Marchand (4), Ignacio Varela (5), Pei-Qi Liu (6), David E. Paschon (6), Elena Miranda (3,7), Adriana Ordóñez (3), Nick Hannan (2), Foad Rouhani (1), Sylvie Darce (4), Graeme Alexander (3), Stefan J. Marciniak (3), Mamoru Hasegawa (8), Noemi Fusaki (8), Michael C. Holmes (6), James P. Di Santo (4), David A. Lomas (3) §, Allan Bradley (1) § and Ludovic Vallier (2) §
*§ Contributions égales des auteurs.

(1) Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, CB10 1SA, UK

(2) Laboratory for Regenerative Medicine, Department of Surgery, West Forvie Building, Robinson Way, University of Cambridge, Cambridge, CB2 0SZ, UK

(3) Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust/MRC Building, Hills

Road, Cambridge. CB0 2XY, UK
(4) Innate Immunity Unit, Institut Pasteur, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U668, Paris, France
(5) Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), CSIC-UC-SODERCAN Avda. Cardenal Herrera Oria s/n 39011 Santander, Spain

(6) Sangamo BioSciences Inc., Richmond, CA 94804, USA
(7) Dept. Biología e Biotecnología 'Charles Darwin', Universita'

Institut Pasteur – www.pasteur.fr



Travaillez moins pour plus de résultats qu'en ELISA

- Quantification de 96 échantillons (protéines, anticorps) en 15 minutes... et pas en plusieurs heures
- Une gamme dynamique très large couvrant 4 ordres de magnitude réduisant au minimum les dilutions nécessaires
- Analyses entièrement automatisées sans étapes de lavages ou de longues étapes d'incubations
- Travaillez directement sur vos échantillons bruts et réduisez au minimum la préparation de vos échantillons
- Obtenez plus d'informations grâce au profil cinétique complet de votre interaction (k_{on} , k_{off} , K_D , concentration active...) et pas seulement limitées à un résultat unique final
- Mettez au point une nouvelle méthode en quelques heures seulement et pas en quelques semaines



La plate-forme Octet™

Grâce aux systèmes Octet et leur technologie "Dip and Read".
Une ELISA sans effort et sans marqueurs.



fortebio.com | 1-888-OCTET-75

Fast. Accurate. EASY.