



(Gloux et al., PNAS 2011). Au-delà de ces premiers résultats, la métagenomique 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



Comment? Vous n'utilisez toujours pas les « biosensors Dip and Read™ »!

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.