



Le Grand Prix scientifique 2014 de la Fondation Simone & Cino del Duca

Le 4 juin dernier, le Grand Prix scientifique 2014 de la Fondation Simone & Cino del Duca a été remis sous la Coupole de l'Institut de France. D'un montant de 275 000 €, il a été attribué à Stanislav DUSKO ERHLICH et Joël DORE, directeurs de recherche à l'Inra, pour soutenir leurs travaux sur le microbiome et la caractérisation du métagénome intestinal. Portraits !

La Fondation Simone et Cino del Duca, abritée par l'Institut de France

La cérémonie de remise des Grands Prix des Fondations de l'Institut de France est organisée chaque année depuis 2005. La qualité des lauréats et l'importance des montants distribués placent ces prix parmi les plus importants à l'échelle internationale dans les domaines scientifique, culturel et humanitaire. Ce rendez-vous est également l'occasion de revenir sur l'ensemble des actions menées dans l'année écoulée par les Fondations hébergées au sein de l'Institut de France. Créée en 1975 et abritée à l'Institut de France depuis bientôt dix ans, la Fondation Simone et Cino del Duca-Institut de France œuvre, en France et à l'étranger, dans le domaine des arts, des lettres et des sciences. Chaque année, sur proposition des Académies de l'Institut de France, la Fondation accorde notamment trois subventions dans le domaine scientifique, qui ont pour but d'encourager de jeunes équipes françaises. Elle décerne également quatre Grands Prix : un Prix scientifique, un Prix mondial, un Prix d'archéologie et un Prix artistique. Le Prix scientifique de la Fondation Simone et Cino del Duca-Institut de France de 225 000 € - complété de 50 000 € permettant le recrutement de post-doctorants - est destiné à récompenser une équipe de chercheurs scientifiques français ou européens. Après des thèmes très divers tels que « Les mathématiques et leurs applications », « Biodiversité et/ou évolution », « Vectorisation de molécules bioactives pour le traitement des

grandes pathologies », « Les machines moléculaires et les nanomachines biologiques », « Chimie et physique de la dynamique terrestre », le Grand Prix scientifique 2014 de la Fondation Simone & Cino del Duca portait cette année sur « Microbiome et homéostasie ».

Lauréats du Grand Prix scientifique 2014 : Joël DORE et Stanilas DUSKO ERHLICH, directeurs de recherche à l'Inra

Le Grand Prix scientifique 2014 de la Fondation Simone & Cino del Duca a été remis à Stanislav DUSKO ERHLICH et Joël DORE, directeurs de recherche à l'Inra, spécialistes du microbiome et du métagénome intestinal. Il financera l'étude du développement du microbiote intestinal chez le nouveau-né.

→ Joël DORE, de la boîte de Pétri aux séquenceurs haut débit

Depuis son PhD aux USA (University of Illinois) et son entrée à l'Inra dans les années 1980, Joël DORE consacre l'essentiel de ses travaux à la caractérisation du microbiote intestinal dans les maladies qui touchent les sociétés d'aujourd'hui. Ses particularités constituent une source d'informations et d'outils diagnostiques utiles pour le milieu hospitalier, mais aussi la base de l'innovation vers la nutrition préventive de demain.

« Autrefois, nous dépendions de notre aptitude à faire pousser des bactéries en laboratoire : comme la plupart de ces micro-organismes sont anaérobies et difficilement multipliables en laboratoire, moins de la moitié de l'écosystème bactérien qui peuple notre intestin était alors prise en compte », explique Joël DORE. « Aujourd'hui, nous avons accès à toute l'information génétique (ADN ou ARN) issue des bactéries de l'intestin, ce qui nous permet de décrire le microbiote de façon très fine et beaucoup plus complète ». Grâce au développement de la génomique haut débit, l'équipe de Joël



Remise du Prix scientifique Simone & Cino del Duca. Jean-François Bach, Joël Doré, Stanislav Dusko Ehrlich © Didier Plowly - Institut de France

DORE a ainsi contribué à une réévaluation exhaustive de ce fameux microbiote et réalisé des découvertes surprenantes, notamment liées à la caractérisation d'une flore propre à chacun. « Alors qu'au niveau enzymatique, l'intestin travaille de manière assez comparable entre individus, il présente une diversité d'espèces totalement différentes d'une personne à une autre », annonce le chercheur. « De plus, cette flore est assez stable au cours du temps et résiliente. Même après une prise d'antibiotiques, il semble qu'elle revienne à son profil initial ».

Du fondamental à ses applications sur la santé de l'Homme

La découverte progressive de ces bactéries et de leur fonctionnement amène Joël DORE à de nombreuses publications, qui ouvrent sur des applications en santé humaine et en nutrition. « Outre la prédisposition génétique, nous savons qu'un facteur important de développement de grandes pathologies des sociétés modernes est la flore intestinale. Les agents bactériens responsables de l'entretien de ces pathologies chroniques ne sont pas encore identifiés, mais nous cherchons à déterminer s'il est possible d'éviter les interventions chirurgicales

et de leur substituer des traitements plus doux, comme des aliments fonctionnels qui permettraient de rallonger les périodes de rémission entre les crises ou de retarder l'évolution vers les situations les plus graves ».

Une ouverture vers l'Europe pour des projets d'envergure

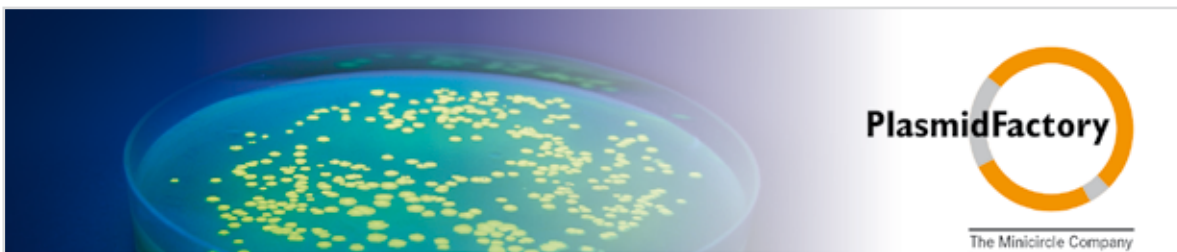
Joël DORE entre à l'Inra en 1983 par le biais d'un stage de DEA de Physiologie animale appliquée. Il est « emballé », « Par la recherche et le raisonnement intellectuel qui l'accompagne, par une relative grande liberté d'esprit permise à l'Inra, et bien sûr par mon travail à ce moment-là ! Je comparais des souches bactériennes pathogènes d'origine humaine et animale ». Il passe alors un concours d'entrée à l'Inra, pour travailler sur l'écologie microbienne intestinale. Le jeune chercheur se voit proposer une thèse dans une université américaine ; il y passera quatre ans.

« Revenu en France, j'ai pu construire mes projets de recherche de manière assez autonome avec des interfaces françaises et européennes, en apportant des compétences que j'avais acquises aux États-Unis. J'avais aussi toute latitude pour voyager et pour concrétiser des contacts à l'étranger ».

Depuis 1992, date à laquelle il dépose son premier projet européen, Joël DORE a développé son réseau international et a été impliqué dans différents projets d'envergure. « En termes de carrière, c'est intéressant : nous avons des réunions avec nos partenaires, nous confrontons nos travaux... Cela conduit à beaucoup d'échanges de savoir-faire ». Un positionnement pionnier dans le domaine de la métagénomique, très fortement relayé par l'Inra, s'est concrétisé par des projets français et européen de premier ordre et une contribution majeure à l'aventure internationale du séquençage du métagénome, ce deuxième génome humain.

De chercheur à manager...

Chercheur, conférencier, expert, auteur de publications scientifiques... Il accueille également scientifiques français et étrangers, forme des jeunes... Joël DORE dit, amusé, qu'il n'a « pas arrêté de changer de métier. Je suis entré à l'Inra comme chercheur, je faisais mes expériences moi-même. Aujourd'hui, j'ai plutôt un métier de manager : j'encadre et je pilote la recherche. Assurer la coordination des travaux d'un collectif de recherche est une mission difficile, à laquelle on n'est pas préparé sur le banc des écoles, mais c'est aussi l'activité la plus gratifiante qu'il m'ait été donné d'exercer ».



Service ADN minicirculaire et ADN plasmidique

- Production d'ADN minicirculaire et de plasmides en fonction des besoins du client
- Service en stock de gènes rapporteurs, plasmides ou ADN minicirculaire (GFP, lacZ, luc, miniS/MAR etc.)
- Service en stock pour les plasmides auxiliaires AAV et d'emballage (par ex. pDG/pDP)
- Qualité certifiée et constante
- Option High Quality: ADN pour production GMP d'ARN et de vecteurs viraux
- QC comprenant une analyse CGE des topologies de l'ADN
- Études sur la stabilité et la conservation



PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH & Co. KG | Meisenstraße 96 | D-33607 Bielefeld | Germany | Fon ++49 521 2997350



Depuis 2010, Joël DORE est directeur de recherche et directeur d'unité adjoint de l'institut Micalis, unité mixte de recherche (UMR Inra / AgroParisTech), dont l'objectif vise à développer des recherches novatrices dans le champ de la « Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé ». Cet Institut rassemble plus de 350 personnes dont 125 chercheurs, ingénieurs et enseignants-chercheurs et plus de 120 doctorants, post-doctorants et étudiants stagiaires, et abrite quatre plates-formes technologiques et un démonstrateur pré-industriel. Joël DORE gère le pôle « écosystèmes microbiens alimentaire et intestinal : interactions fonctionnelles aliments-microbiote-hôte ». Ses dix équipes de recherche étudient le fonctionnement de l'écosystème microbien quand il est en contact avec l'aliment et décortiquent le dialogue entre microorganismes et cellules humaines. Leurs travaux explorent notamment le rôle du microbiote dans des pathologies chroniques graves.

Depuis 2012, Joël DORE est également directeur scientifique de l'unité de service MetaGenoPolis, démonstrateur pré-industriel financé dans le cadre des investissements d'avenir, dont il préside le Comité Exécutif. Avec son équipe, il explore les fonctions des micro-organismes intestinaux qui auraient des implications majeures en nutrition et en santé humaine. « C'est une aventure fantastique qui nous pousse à dédier notre réflexion à toutes les applications possibles des résultats de l'exploration du métagénome, en relation étroite avec nos collègues cliniciens et des industriels français pour concrétiser le transfert d'innovations vers la société. », conclut Joël DORE.

→ **Stanislas Dusko ERHLICH, des travaux pionniers en microbiologie**

Après un doctorat à l'Université Paris VII, S. Dusko ERHLICH effectue un séjour de recherche à Stanford dans le prestigieux laboratoire du Prix Nobel Joshua LEDERBERG, puis rejoint l'Inra en 1986. Microbiologiste génomicien, il impulse un grand nombre de projets sur le microbiome...

La première grande étape du parcours de M. ERHLICH a été le clonage d'ADN, dans les années 1970. Pendant son stage postdoctoral à Stanford, il découvre pour modèle d'étude la bactérie *Bacillus subtilis* et pressent l'importance des techniques de clonage d'ADN.

Bien que les scientifiques se soient d'abord intéressés à *Escherichia coli*, qui offre l'avantage de posséder des vecteurs d'ADN naturels, *Bacillus subtilis* s'impose comme un organisme de choix pour l'étude de la sécrétion protéique, ainsi qu'un excellent modèle d'étude des bactéries. Pour développer le clonage chez *B. subtilis*, Dusko ERHLICH trouve un vecteur chez une bactérie relativement proche : *Staphylococcus aureus*. Ce premier succès, qui montre que l'on peut utiliser le plasmide d'une espèce différente comme vecteur de clonage, sera publié dans le journal PNAS en 1978. La poursuite de ces travaux et le savoir-faire acquis de façon pionnière en matière de clonage vaudront plus tard à Dusko ERHLICH d'être élu membre à l'European Molecular Biology Organisation (EMBO) et reconnu comme un spécialiste du domaine.

Deuxième grande étape : le séquençage d'ADN, dans les années 1990. Dusko ERHLICH rentre en France où la direction de l'Inra lui a proposé de créer le département de Microbiologie. Tout en poursuivant ses travaux fondamentaux sur *B. subtilis*, Dusko ERHLICH s'intéresse à des bactéries d'intérêt appliqué : les bactéries lactiques. Frappé par les progrès réalisés dans le domaine du séquençage de l'ADN, en particulier chez *E. coli*, il décide de les utiliser pour mieux comprendre les caractéristiques physiologiques des bactéries lactiques. Il montre en particulier que l'incapacité de ces bactéries à synthétiser certains acides aminés ne s'explique pas par l'absence des gènes correspondants, mais par leur inactivité, ces gènes étant présents sous forme mutée. Il fait l'hypothèse que ces fonctions ont été perdues au cours de l'évolution, les bactéries lactiques se développant sur des milieux riches en caséine qui leur fournit les acides aminés. De nombreux autres travaux s'enchaînent. Dusko ERHLICH et ses collaborateurs montrent en particulier que les bactéries lactiques possèdent l'équivalent d'un gène identifié chez *E. coli* qui confère une activité enzymatique protectrice contre la dégradation par les bactériophages. Ce résultat se traduit en 1995 par le « premier PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences, publication de l'Académie Nationale des Sciences des Etats-Unis) consacré à des bactéries lactiques ». L'ensemble de ces travaux contribue à donner à l'Inra

une visibilité internationale dans le domaine de la microbiologie.

Des avancées et une reconnaissance internationale en génomique microbienne

Convaincu que la connaissance du génome permettra d'expliquer de nombreux traits de vie des bactéries, Dusko ERHLICH s'engage dans le séquençage systématique du génome de *B. subtilis*. La séquence complète est publiée dans *Nature* en 1997, résultat du travail d'un consortium comprenant une quarantaine de laboratoires européens, japonais et coréens. Dusko ERHLICH évoque les discussions animées qui ont eu lieu lors de la mise en place du projet : au National Institute of Health, les dirigeants n'étaient pas favorables. Ils pensaient qu'il fallait attendre que les techniques de séquençage progressent. Néanmoins en 1997, les génomes d'une dizaine de microorganismes ont déjà été séquencés et une quarantaine d'autres sont en cours.

Pour Dusko ERHLICH, le bénéfice est évident : « près de 40 % des gènes ont des fonctions inconnues et nous avons compris que, s'il est relativement facile de faire des mutations pour inactiver les gènes, il est très difficile d'en déduire une fonction. Par contre, en faisant des mutations nécessaires à la vie de *B. subtilis*, parmi lesquels 80 % sont conservés parmi les bactéries connues ». Cette étude a donné lieu à un article dans PNAS (2003, 99 auteurs), qui a été le plus cité dans le domaine.

Dusko ERHLICH impulse depuis 2005 un vaste projet international de séquençage du génome des bactéries intestinales humaines, dont les retombées sur le plan de la santé sont inestimables. Son approche pluridisciplinaire, ouverte aux compétences complémentaires, lui a permis de créer une plate-forme de travail rassemblant cliniciens, génomistes, microbiologistes, informaticiens et bio-analystes au sein du projet MetaHIT. Une nouvelle approche - la métagénomique quantitative - a été développée pour définir la composition du microbiote intestinal (notre « deuxième génome ») avec une précision inégalée. Les résultats obtenus ont eu de grands impacts : décryptage du métagénome intestinal, mais aussi découverte des entérotypes (une classification des types de microbiotes) et mise au jour des risques accrus pour une large part de la population de développer des maladies chroniques.

Stanislav DUSKO ERHLICH est aujourd'hui directeur de recherche à l'Unité de recherche de génétique microbienne, centre Inra de Jouy-en-Josas, département de Microbiologie et chaîne alimentaire. Il est par ailleurs membre de l'American Academy for Microbiology, de l'Académie croate des sciences et des arts, de l'Académie d'agriculture et de l'Organisation européenne de biologie moléculaire.

Une recherche de pointe en métagénomique, impactant la détection et le traitement des diabètes et autres maladies intestinales des sociétés modernes

Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) peut être considéré comme un véritable organe, composé de dix fois plus de cellules que le reste de notre corps et pesant jusqu'à deux kilos. Grâce au décryptage séquentiel du microbiote intestinal, la création d'un catalogue de profils métagénomiques caractérisant chaque individu et la comparaison de ces profils ont permis de diagnostiquer certaines pathologies liées à l'obésité telles que le diabète, mais aussi de détecter les risques de développer les maladies causées par des dérèglements métaboliques, comme certaines complications hépatiques et cardiovasculaires. Les travaux conduits par S. DUSKO ERHLICH ont démontré qu'un individu sur quatre est exposé à un tel risque.

Les recherches actuelles de S. DUSKO ERHLICH et Joël DORE visent à élargir l'éventail de ces découvertes et pourraient conduire à la réorientation de la médecine, d'une approche curative vers une approche préventive, avec un impact majeur sur le bien-être des patients et l'économie de la santé publique.

Pour en savoir plus :
www.institut-de-france.fr
www.grands-prix-institut-de-france.fr
prix@institut-de-france.fr
 Tél. : 01 44 41 43 47

S. DENIS

Quel est votre défi en HPLC aujourd'hui?

Pilotable par appli mobile

AZURA®
HPLC analytique

Les analyses de routines en HPLC peuvent être très exigeantes et parfois vous pouvez même avoir des demandes de purification d'une substance pour d'autres tests.

Avec son chemin fluidique optimisé et un excellent système de pompage l'HPLC analytique AZURA peut profiter pleinement des dernières colonnes core-shell pour obtenir des résultats sensibles et de haute résolution. Une large gamme de volumes d'injection (entre 0,1 - 5000 µl), les débits (de 0,01 à 50 ml / min), les cellules de détections disponibles et les options de contrôle font que l'HPLC AZURA est adaptable à vos besoins pour toutes sortes d'application.

en savoir plus

www.knauer.net/azuraanalytical

KNAUER

Tél: +33 04 90 23 77 20 • info@serlabo.fr