

EDITO



François Boucher
Directeur adjoint du laboratoire
TIMC-IMAG

Ce numéro 15 de la lettre scientifique illustre la diversité thématique des recherches menées par les équipes de TIMC-IMAG à travers trois projets particulièrement novateurs, actuellement conduits par des chercheurs du département SDV (« Sciences du Vivant »).

Le premier projet, qui touche à la complexité du vivant, présente une nouvelle thématique portée par Sophie Abby depuis son recrutement comme Chargée de Recherches en 2017 et qui enrichit l'équipe GEM d'une expertise nouvelle sur un groupe particulier de microorganismes, les thaumarchées. Le règne des archées (auquel appartiennent les thaumarchées) est encore mal connu mais certains de ses représentants ont été retrouvés dans la flore intestinale humaine où ils interagissent très vraisemblablement avec leur hôte par le biais de molécules diffusibles. Il est à parier que l'arrivée de Sophie Abby renforcera encore l'implication de l'équipe GEM dans le grand projet transversal de l'unité sur le microbiote intestinal présenté dans le « Quoi de neuf » de cette lettre.

Les deux autres projets exposés dans ce numéro 15 mettent en lumière la diversité des parcours que peut emprunter la recherche translationnelle au sein de TIMC-IMAG dans des domaines aussi divers que ceux de l'innovation thérapeutique et de la santé publique. Dans le premier des deux, Thomas Soranzo, chercheur post-doctorant de TIMC-IMAG présente une approche nanométrique de l'assemblage d'un complexe protéique membranaire du virus de l'hépatite C. Ce travail, issu d'une collaboration entre 2 équipes (TheREX et SyNaBi) du laboratoire et de Synthelis SAS, l'une des nombreuses startups issues de TIMC-IMAG, ouvre de nouvelles pistes vaccinales et thérapeutiques.

L'exposition cutanée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constitue un véritable problème de santé publique qu'Étienne Bourgart, doctorant dans l'équipe EPSP sous la direction scientifique d'Anne Maître a choisi d'aborder dans toute sa complexité, c'est-à-dire en intégrant les autres facteurs exogènes susceptibles d'interagir avec le métabolisme cutané de ces toxiques ou leurs mécanismes de génotoxicité. Cette approche originale permettra de rapprocher encore d'avantage les modèles expérimentaux de la réalité de l'exposition humaine à ces polluants.

Pour terminer cet éditto, nous présentons nos félicitations les plus enthousiastes à Jean-Pierre Alcaraz pour la médaille de cristal du CNRS qui couronne sa jeune et brillante carrière d'ingénieur chercheur. Enfin, nous adressons nos chaleureux remerciements à Corinne Meunier, ancienne gestionnaire administrative de TIMC-IMAG, pour toutes les années qu'elle a consacrées à notre laboratoire et nous lui souhaitons de très rapidement s'épanouir dans son nouvel environnement professionnel.

LES ACTUS

Médaille d'or au concours IGEN 2017 pour l'équipe grenobloise, encadrée notamment par Audrey Le Gouëllec ! Les 10 étudiants et 5 chercheurs encadrants de l'équipe grenobloise, dont faisait partie Audrey, se sont brillamment distingués au concours IGEN fin 2017 à Boston réunissant près de 300 équipes du monde entier. Leur projet *Snaplub* a gagné une médaille d'or dans sa catégorie. Dédié à la conception d'un kit de diagnostic du choléra autonome et portable, ce projet a été entièrement réalisé par les étudiants, depuis sa conception, son financement et jusqu'à la réalisation d'un prototype par impression 3D et d'une application smartphone. Une très belle expérience scientifique et humaine !



Audrey Le Gouëllec,
l'une des enseignantes
responsables de l'équipe
Médaille d'Or IGEN 2017



Lionel Di Marco,
Prix du meilleur pitch
vidéo des JDD 2018

Lors de la journée des doctorants du laboratoire qui a eu lieu le 20 Mars dernier, les doctorants de 3e et 4e année étaient invités à réaliser un pitch vidéo de quelques minutes décrivant leurs travaux de thèse. Parmi ces 13 vidéos originales, un jury composé de 4 personnes représentatives du laboratoire (CR, MCUPH, MCF, ITA) a dû désigner, avec difficulté tant la qualité était au rendez-vous, un lauréat pour le prix de la « meilleure » contribution.

C'est **Lionel Di Marco**, sage-femme enseignant et doctorant dans l'équipe THEMAS sous la direction de Jean-Luc Bosson, qui remporte le gros lot avec sa vidéo pleine d'humour sur l'« évaluation d'un modèle pédagogique hybride utilisant un environnement informatique pour l'apprentissage humain dans le cadre des formations des professions de santé ». Grâce à ce prix, il bénéficiera d'une aide financière du laboratoire pour, au choix, réaliser une vidéo professionnelle présentant sa thèse ou financer une formation ou la participation à un congrès. La vidéo lauréate ainsi que les autres contributions seront prochainement disponibles sur la chaîne média de TIMC. Bravo à tous d'avoir joué le jeu avec brio et rendez-vous l'année prochaine pour un nouveau concours.

Nouvelle participation de TIMC au concours 'Ma Thèse en 180 s' grâce à Jérôme Lesaint

Après avoir réussi à se qualifier pour la finale grenobloise organisée par la Communauté UGA, Jérôme a offert au nombreux public réuni pour l'événement une présentation remarquée, originale et captivante, de son travail de recherche.

Menée au sein de l'équipe des GMCAO sous la direction de Laurent Desbat, la thèse de Jérôme s'intéresse à l'"Auto-calibrage et compensation de mouvements en tomographie interventionnelle". C'est ainsi que rayons X, calcul intégral et carrés magiques s'entremêlent pour nous permettre de mieux appréhender la problématique en jeu et nous font partager la passion de Jérôme pour les mathématiques appliquées dans le cadre des questions cruciales de précision et de fiabilité en tomographie.

Bravo à Jérôme qui soutiendra sa thèse début juillet ! Vous pouvez revoir sa prestation sur notre chaîne média TIMC, ainsi que les deux précédents pitches 2017 de Lisa Guigue et Sonia Selmi.



Jérôme Lesaint,
Finaliste grenoblois
de 'Ma thèse en 180s'

QUAND LA VIE S'ADAPTE À DES ENVIRONNEMENTS MODÉRÉS, OU COMMENT SORTIR DU BAIN CHAUD...



Sophie Abby, chercheur CNRS

Les extrêmophiles sont des organismes qui vivent dans des environnements que la plupart des organismes trouveraient insoutenables : températures élevées, pressions extrêmes, pH très bas, conditions anoxiques... Telles sont les conditions dans lesquelles la plupart des groupes d'archées prospèrent, y compris les cousins archéens les plus proches de notre ancêtre eucaryote [1]. Mais il est un phylum archéen qui semble avoir conquis des milieux tempérés au même titre que les bactéries : ce sont les thaumarchées oxydatrices d'ammoniac (AOA).

Ces archées, bien que vraisemblablement issues d'un ancêtre thermophile, ont la particularité de vivre dans des environnements très divers, incluant les sols, les océans, la peau humaine [2] et les sources d'eau chaude. Leurs mécanismes d'adaptation à des environnements modérés sont méconnus.

L'approche consistant à comparer les génomes d'organismes AOA mésophiles à ceux des thermophiles pourrait apporter des éléments de réponse à ce sujet. Or jusqu'à récemment, aucun génome de AOA thermophile n'était disponible.

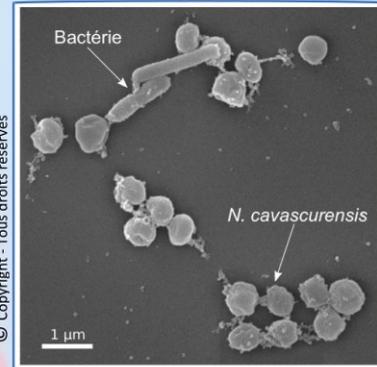


Fig. 1 : *Ca. Nitrosocaldus cavascurensis*, une archée oxydatrice d'ammoniac vivant en culture avec une bactérie à 68°C. Cette thaumarchée a une forme « coccoïde » caractéristique, et a un diamètre moyen de 0.7 microns. La mise en culture de nouvelles AOA constitue un vrai défi, ces organismes étant très délicats à maintenir en conditions de laboratoire. Micrographie obtenue par microscope électronique à balayage (« Scanning Electron Microscopy »).

A partir d'échantillons prélevés dans une source chaude (74°C, île d'Ischia, Italie), l'équipe du professeur Christa Schleper de l'Université de Vienne (Autriche) a obtenu une culture enrichie pour une AOA thermophile : *Candidatus Nitrosocaldus cavascurensis* (Fig. 1) [3].

En collaboration avec l'équipe viennoise et Mart Krupovic de l'Institut Pasteur (Paris), nous avons assemblé le génome de cet organisme, en faisant le 1er disponible pour une AOA thermophile. L'analyse de ce génome a confirmé la position phylogénétique « pivot » de cet organisme pour investiguer les raisons du succès évolutif des AOA en milieu tempéré (Figure 2). La comparaison de celui-ci avec les multiples génomes d'AOA mésophiles disponibles, nous ont permis de mettre en évidence les caractéristiques propres à cette AOA thermophile (Fig. 2).

En particulier, nous avons constaté un nombre élevé de nouveaux éléments génétiques mobiles, dont un provirus (virus intégré dans le génome) et des éléments conjugatifs, responsables de transferts horizontaux de gènes, et peu connus chez les archées [3]. La présence d'un système de défense CRISPR-Cas contre les éléments génétiques étrangers qui semble très actif renforce la dynamique apparente de ce génome.

Ainsi, une thaumarchée thermophile ancestrale des AOA a peut-être été capable d'acquérir de l'ADN étranger, conduisant à l'intégration de nouveaux gènes et facilitant la colonisation d'environnements tempérés.

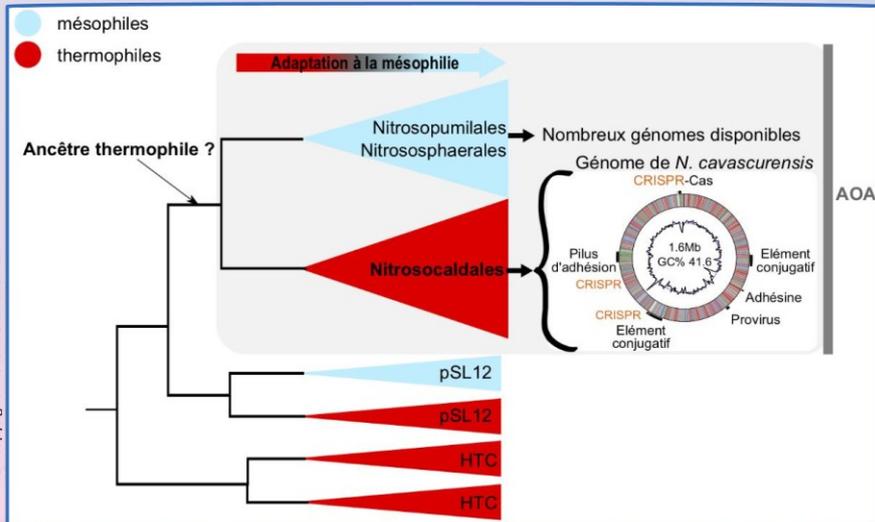


Fig. 2 : Arbre phylogénétique simplifié des Thaumarchées et 1er génome d'une archée oxydatrice d'ammoniac (AOA) thermophile du groupe Nitrosocaldales. Comme souvent observé pour les clades archéens s'étant adaptés à des températures modérées (mésophiles), les AOA mésophiles (Nitrosopumilales et Nitrososphaerales) semblent avoir émergé d'un ancêtre thermophile et ont un groupe frère thermophile (Nitrosocaldales).

LES ACTEURS DU PROJET

- * Équipe GEM - lab TIMC-IMAG : Sophie Abby (Chercheur)
- * Équipe du Pr Christa Schleper, Université de Vienne, Autriche
- * Institut Pasteur, Paris : Mart Krupovic

[1] Spang, A., et al., **Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes**. Nature, 521(7551), p. 173-9 (2015)

[2] Koskinen, K., et al., **First Insights into the Diverse Human Archaeome: Specific Detection of Archaea in the Gastrointestinal Tract, Lung, and Nose and on Skin**. MBio, 8(6) (2017)

[3] Abby, S.S., et al., **Candidatus Nitrosocaldus cavascurensis, an Ammonia Oxidizing, Extremely Thermophilic Archaeon with a Highly Mobile Genome**. Front Microbiol, 9: p.28 (2018) <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00028>

ALLIANCE DES NEUTRONS ET D'UN SYSTÈME D'EXPRESSION ACELLULAIRE AU SERVICE DE LA RECHERCHE SUR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C



Thomas Soranzo, Université Grenoble Alpes

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus transmissible par le sang qui entraîne des maladies hépatiques et des cancers. Plus de 300 000 personnes en meurent chaque année et 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C à travers le monde. Les médecins ont actuellement recours aux antiviraux pour traiter cette maladie, mais aucun vaccin n'est pour l'heure disponible.

La protéine p7 est une protéine membranaire essentielle à la libération du virus de l'hépatite C. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles sur la manière dont la protéine p7 interagit avec son environnement, ce qui complique la mise au point d'un vaccin.

A cause de leur nature hydrophobe, l'étude des protéines membranaires est complexe à bien des niveaux. Leur obtention par des méthodes conventionnelles est difficile, tout comme la purification. Ces protéines étant peu stables hors de leur environnement lipidique, leur étude fonctionnelle et structurale est un défi majeur.

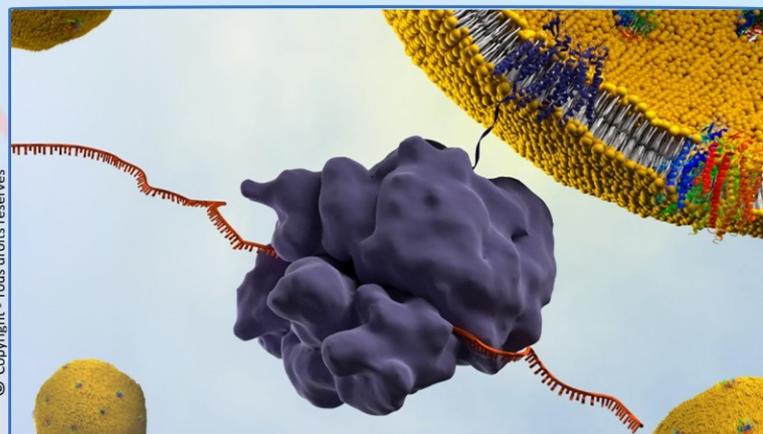


Fig. 1 : Illustration de l'expression et de l'intégration d'une protéine membranaire par un système acellulaire.

Au premier plan : ribosome (violet), mRNA (rouge);

Au second plan : liposome (Jaune), protéines membranaires (en bleu et multicolore)

(crédit : Synthelis / IlluSciencia)

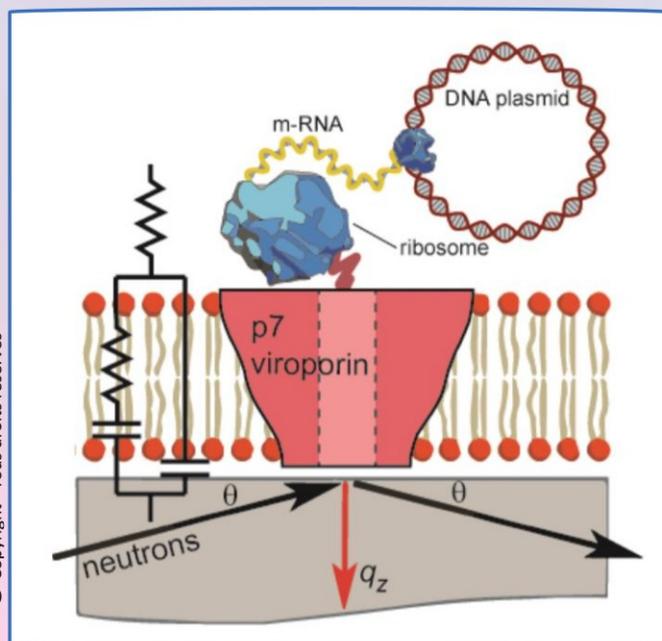


Fig 2 : Expression de la protéine p7 par un système acellulaire directement dans une bicouche lipidique supportée. La structure de la protéine dans la membrane est évaluée par un faisceau incident de neutrons traversant le support de quartz et réfléchi par l'échantillon. Des mesures électrophysiologiques peuvent être effectuées en parallèle pour évaluer la fonctionnalité de la protéine. (Crédits : Thomas Soranzo (Synthelis SAS, Université Grenoble Alpes), Donald K. Martin (Université Grenoble Alpes), Jean-Luc Lenormand (Université Grenoble Alpes), and Erik B. Watkins (Los Alamos National Laboratory))

Pour pallier ces difficultés, des équipes du laboratoire TIMC-IMAG ont développé avec l'entreprise Synthelis SAS et l'Institut Laue-Langevin (ILL), une nouvelle méthode pour étudier l'intégration des protéines membranaires et leur structure dans les membranes lipidiques (Fig. 1).

Les scientifiques ont utilisé la réflectométrie neutronique couplée à une expression protéique acellulaire pour synthétiser et insérer des protéines membranaires directement dans des bicouches lipidiques supportées et préformées afin de caractériser la structure protéique. Cette approche a permis aux chercheurs d'observer pour la première fois à l'échelle du nanomètre la structure d'un complexe protéique p7 fonctionnel du VHC au sein d'une bicouche lipidique pertinente sur le plan physiologique.

L'étude menée parue dans Nature Scientific Reports a dévoilé que la protéine p7 du VHC s'assemble dans la membrane lipidique pour créer des oligomères en forme d'entonnoir (Fig. 2). La forme conique indique une orientation préférentielle de la protéine, ce qui révèle un mécanisme d'insertion spécifique et permettra de définir des mécanismes potentiels à cibler lors du développement d'un futur médicament.

Le dysfonctionnement des protéines membranaires étant également lié à de nombreuses maladies, cette avancée dans les méthodes d'analyse des protéines membranaires dans leur milieu naturel, à l'échelle atomique, pourrait également être utilisée pour concevoir de nouvelles approches thérapeutiques dans d'autres domaines, comme le développement d'anticorps contre le VIH.

LES ACTEURS DU PROJET

Équipe TheREx - lab TIMC-IMAG :

Thomas Soranzo et Jean-Luc Lenormand

Équipe SyNaBi – Lab TIMC-IMAG : Donald K. Martin
ILL/ Los Alamos National Laboratory: Erik B. Watkins

Synthelis SAS : Bruno Tillier

MÉCANISMES DE GÉNOTOXICITÉ LORS D'UNE CO-EXPOSITION DE LA PEAU AUX RAYONNEMENTS ULTRAVIOLETS ET AUX HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES



Étienne Bourgart, Doctorant, Université Grenoble Alpes

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constituent une large famille de carcinogènes ubiquitaires émis en mélanges complexes en environnement général (fumées de diesel, tabac, chauffage...) et professionnel (utilisation de charbon ou de dérivés du pétrole). En France, 1,6 millions de travailleurs sont ainsi exposés aux HAP par inhalation ou par voie cutanée. L'absorption cutanée des HAP dépend de leur métabolisme par les enzymes de détoxification localisées dans l'épiderme, générant par ailleurs des intermédiaires métaboliques génotoxiques, c'est-à-dire capables d'altérer l'ADN. La peau est également co-exposée aux rayonnements ultraviolets (UV) connus pour moduler le métabolisme et la toxicité des HAP in vitro (Fig. 1)

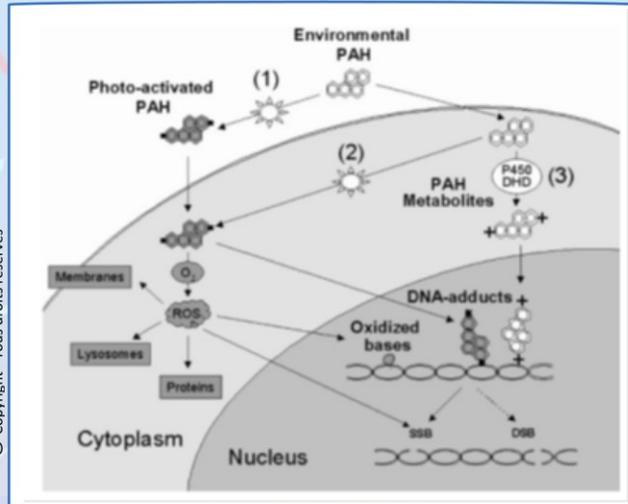


Fig. 1 : Illustration de trois différentes voies d'activation des HAP : photoactivation des HAP par les UV (1) dans l'environnement, (2) dans le milieu intracellulaire et (3) bioactivation métabolique par les enzymes de détoxification.

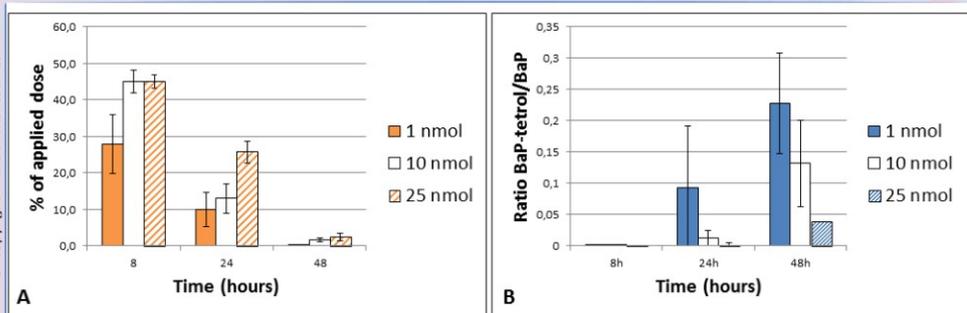


Fig. 2 : Histogrammes illustrant (A) l'évolution du pourcentage de la dose appliquée localisée à la surface de la peau au cours de l'exposition. Les résultats démontrent une pénétration massive du BaP dans la peau lors d'une application de trois doses réalistes (1, 10 et 25 nmol). (B) Le métabolisme cutané du BaP par les enzymes de détoxification (CYP450, GST...) situées dans l'épiderme conduit notamment à la formation de BaP-tetrol (7,8,9,10-tetrahydroxybenzo(a)pyrene). L'augmentation de la dose appliquée est responsable d'une saturation de ce métabolisme, en lien avec la génotoxicité du BaP.

Le projet a débuté en 2014 par la conception d'un modèle expérimental d'exposition cutanée réaliste à partir d'explants de peau humaine maintenus viables ex vivo, ce qui constitue une des originalités du projet. Celui-ci s'est poursuivi ensuite par le développement de différentes techniques pour quantifier l'expression de gènes d'intérêts (CYP450, GST, p53...), les dommages à l'ADN, mais aussi l'absorption et le métabolisme cutanés. Les études préliminaires sur l'exposition de la peau au benzo(a)pyrène (BaP), seul et unique HAP classé cancérigène certain, concluent à : (1) une absorption rapide et un métabolisme intensif du BaP (Fig. 2), et (2) une réduction du métabolisme et donc de la toxicité immédiate du BaP lors de l'exposition simultanée au BaP et à la lumière solaire.

Le projet aborde maintenant l'étude combinée de mélanges complexes de HAP extraits de matières premières utilisées lors de processus industriels avec et sans application d'UV. Les résultats obtenus feront l'objet de plusieurs publications.

LES ACTEURS DU PROJET

Équipe EPSP - Lab TIMC-IMAG : Etienne Bourgart (Doctorant), Damien Barbeau, Marie Marques et Anne Maitre (Directeur de Thèse)

CEA Grenoble : Anne Von Koschimbahr, David Béal et Thierry Douki

Service de dermatologie - CHU Grenoble Alpes : Marie-Thérèse Leccia

QUOI DE NEUF ?

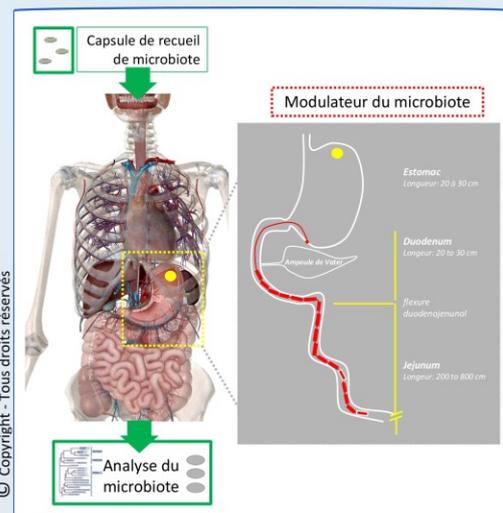
Deux dispositifs innovants destinés à étudier et à interagir avec le microbiote intestinal ont été présentés avec un certain succès aux dernières Journées nationales de l'Innovation en Santé à Paris par des membres de l'équipe SyNaBi dont **Jean-Pierre Alcaraz tout récent récipiendaire du cristal CNRS 2018**.

Le 1er dispositif est une capsule robot qui peut être avalée sous forme de gélule gastro-résistante. Une fois parvenue dans l'intestin, elle s'imprègne du milieu ambiant pour recueillir le liquide intestinal, permettant son étude bactériologique et multi-omique. Celles-ci interviennent sur les fonctions immunitaires et hormonales et pourraient être la source de dérèglements liés à des maladies dégénératives telles Parkinson ou Alzheimer. Des premiers essais sur volontaires sains sont en cours de planification pour mi-2018.

Le second dispositif consiste à implanter un symbiote dans l'intestin. Par simple endoscopie gastrique des enzymes et bactéries sont délivrées de façon à moduler le microbiote local afin d'intervenir sur certaines pathologies comme l'obésité.

LES ACTEURS DU PROJET

Plusieurs équipes de TIMC-IMAG (SyNaBi, PRETA, THEREX, GEM, GMCAO, BIOMMAT), en partenariat avec VetagroSup, le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique et les Services de Bactériologie, Gastro-Entérologie du CHUGA, le GIN et la société SurgiQual Institute. Projet financé par le programme pré-maturation du CNRS et le programme maturation de la SATT Linksum, et par le Labex CAMI, en particulier dans le cadre de son Projet Intégré Flexter (avec les laboratoires LIRMM et ICUBE).



Capsule robot et symbiote au contact du microbiote intestinal

ZOOM SUR ...



© Copyright begimaco.fr/ACSE - Tous droits réservés

Corinne Meunier

Ancienne gestionnaire de TIMC-IMAG

Corinne Meunier fut l'un des premiers membres du laboratoire à une époque où il n'était pas encore TIMC. En 1988, elle devint la secrétaire de l'équipe TIMB, encore petite mais déjà fort remuante, auprès de J. Demongeot et P. Cinquin. Concours après concours, Corinne devint Agent de Bureau en 1998, puis Adjointe administrative en 2001 puis Technicienne en 2009 (de classe exceptionnelle depuis 2015). Elle faisait partie de l'équipe administrative de TIMC. Elle était également représentante élue des ITA au Conseil de laboratoire.

C'est au deuxième trimestre de cette année 2018 que Corinne nous a quittés pour de nouveaux horizons professionnels au laboratoire LEPMI.

Ce sont ses compétences multiples, son sens des responsabilités et du service public qui firent d'elle, pendant toutes ces années, une personne clé du laboratoire, où elle a géré plusieurs équipes. Parmi celles-ci, l'équipe GMCAO, dont elle s'est occupée depuis ses débuts, lui doit beaucoup de ses réussites car, toujours avec la même exigence et la même disponibilité, Corinne a su s'adapter à la complexification de son métier et au nombre toujours croissant de projets, personnels et crédits à gérer, ainsi qu'aux trois responsables d'équipe successifs.

Mais Corinne a une double vie ! Malgré tout cela, lui reste de l'énergie pour s'occuper encore des autres dans le cadre de son mandat – le deuxième – de Conseillère Municipale à Saint Egrève où elle officie comme déléguée à l'accueil de tous les handicapés.

Alors c'est peu dire que Corinne va nous manquer ! C'est un peu de l'histoire de TIMC qui s'en va avec son départ. Mais nous nous réjouissons pour elle et avec elle de ses nouvelles perspectives de développement professionnel au LEPMI où il ne fait aucun doute qu'elle va très vite trouver sa place. Merci donc à toi Corinne pour toutes ces années passées au laboratoire. Et bienvenue à Christine Emery, récemment arrivée à TIMC pour lui succéder.



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Stephanie.Berger@univ-grenoble-alpes.fr ; 04 56 52 01 08 ; www-timc.imag.fr

Directeur du laboratoire et de la publication

Philippe Cinquin

Comité de rédaction

Dominique Bicout

Daniel Jost

Fabien Pierrel

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Catherine Zoppis

Graphisme

Mélissa Pignard

Mise en page

Catherine Zoppis

Département Sciences et Technologies de l'Ingénierie et de l'Information

BCM (Biologie Computationnelle et Mathématique)

BioMMat (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)

GMCAO (Geste Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)

SPM (Santé, Plasticité, Motricité)

THEMAS (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

BNI (Barrière Naturelle et Infectiosité)

DyCTiM2 (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

GEM (Génomique et évolution des micro-organismes)

PRETA (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)

SyNaBi (Systèmes Nanobiotecnologiques et Biomimétiques)

TheREX (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)