

ET LES GAGNANTS SONT... FRANÇAIS !

Et les gagnants sont... français !

© I GEM FOUNDATION ET JUSTIN KNIGHT



Une équipe, 4 projets et un premier prix

Voie métabolique

Chaîne de réactions biochimiques dans l'organisme, orchestrée par un ensemble d'enzymes

Macrophage

Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

Stress oxydant (ou oxydatif)

Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants comme les vitamines E et C, qui entraîne des altérations cellulaires, une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

Acides aminés

Éléments de base constituant les protéines

François Taddei, Edwin Wintermute, Ariel Lindler : unité 1001 Inserm - Université Paris-Descartes, Génétique moléculaire, évolutive et médicale, équipe Biologie systémique évolutive

Cocorico ! Le 4 novembre dernier, des Français remportaient le championnat du monde de biologie synthétique organisé, comme chaque année, par la Fondation iGEM et patronnée par le *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). Le jury a été convaincu par leur nouvelle approche pour dénicher des molécules efficaces contre la tuberculose. Récit d'une aventure semée d'embûches.

À u troisième étage de la faculté de médecine de l'université Paris-Descartes, un couloir *a priori* semblable à tous les autres, si ce n'est le parfum de victoire qui y flotte... C'est en effet ici, dans le Centre de recherche interdisciplinaire (CRI), qui regroupe une école doctorale dirigée par François Taddei (☞), une licence et un master recherche « Approches interdisciplinaires du vivant », que l'on trouve les vainqueurs du concours 2013 de l'*International Genetically Engineered Machine* (iGEM) *Foundation*. Tous les ans, des équipes d'étudiants du monde entier reçoivent un kit de composants biologiques - les BioBricks -, à partir desquels ils élaborent, pendant quatre mois, des projets de recherche dont les plus aboutis sont présentés au concours annuel de la fondation iGEM. En 2013, six équipes ont été sélectionnées parmi les 215 participantes pour présenter leurs résultats devant un jury international à Boston. L'équipe du CRI, financée par la Fondation Bettencourt Schueller, est venue avec quatre projets gravitant autour de la lutte contre la tuberculose. L'un d'eux consiste en la mise au point d'une nouvelle méthode de sélection de molécules efficaces. C'est en partie celui-ci qui a permis de remporter le premier prix.

D'E. coli à la crise budgétaire américaine

À l'origine de ces travaux, il y a l'Américain Edwin Wintermute (☞), post-doctorant au sein de l'équipe de François Taddei et Ariel Lindner (☞). « *Les traitements classiques de la tuberculose ciblent les voies métaboliques (☞) impliquées dans la réplication du bacille de Koch, responsable de la maladie, explique-t-il. Mais, ils sont pour la plupart inefficaces pendant les années de latence que cette mycobactérie passe chez le patient sans se multiplier.* » La solution ? Cibler une autre voie métabolique, et plus précisément celle du soufre. « *La voie métabolique*

du soufre est particulièrement importante car dans les macrophages (☞), Mycobacterium tuberculosis est soumise à un fort stress oxydatif (☞) qui affecte tout particulièrement les acides aminés (☞) contenant du soufre, comme la cystéine, qui doivent donc être remplacés sans arrêt », explique Aude Berneim, élève ingénieure AgroParistech qui réalise sa deuxième année de master au CRI. Pour bénéficier d'un bon modèle expérimental, les jeunes chercheurs ont implanté par manipulation génétique cette voie de signalisation dans une bactérie Escherichia coli, qui se multiplie beaucoup plus vite que Mycobacterium tuberculosis et permet donc de tester rapidement un plus grand nombre de molécules. De plus, ce système offre la possibilité de connaître d'emblée le mécanisme d'action des molécules testées. Lors de tests préliminaires, avec des produits courants de laboratoire, deux candidats sont apparus comme les plus

Il leur a fallu cibler une autre voie métabolique que celle visée par les traitements classiques.

© I GEM PARIS BETTENCOURT - CENTRE DE RECHERCHES INTERDISCIPLINAIRES



© I GEM PARIS BETTENCOURT - CENTRE DE RECHERCHES INTERDISCIPLINAIRES





Des lauréats aux compétences variées dans leur laboratoire parisien.

les trois autres projets présentés au concours iGEM pour lutter contre la tuberculose. Le premier propose de cibler les séquences CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), chez les patients afin de déterminer s'ils sont infectés par une souche résistante ou non. En effet, ces dernières, qui consistent en une association de répétitions de plusieurs dizaines de paires de bases (↻) et de protéines, permettent de reconnaître spécifiquement une séquence d'ADN donnée et de couper à cet endroit. Cette coupure enclenche une chaîne de

prometteurs, les vitamines B2 et B6, et seule la seconde tenait ses promesses, mais à des doses théoriquement toxiques pour le patient. « *Il fallait maintenant trouver des molécules présentant la même structure mais non létales* », précise Edwin Wintermute. Les étudiants ont alors voulu soumettre l'*Escherichia coli* mutante à de nombreuses molécules via deux bibliothèques de composants des instituts américains de la santé (NIH), qui gèrent la recherche médicale aux États-Unis. Mais la crise budgétaire outre-Atlantique s'en mêle, mettant les services des NIH à l'arrêt, et l'équipe du CRI au chômage technique.

Des projets et des idées

Le budget de l'état fédéral n'est finalement voté qu'une semaine avant la présentation du projet au MIT. « *Il a fallu passer en revue les molécules jour et nuit jusqu'au début de la compétition*, se souvient Matthew Deyell, étudiant en première année de master au CRI. « *Entre le premier et le second passage devant le jury, nous avons dû modifier notre présentation car nous continuions à analyser les données.* » La persévérance finit par payer : 10 candidats-médicaments potentiels ont émergé des 1 713 molécules testées et, à la clé, un titre de champion du monde de biologie de synthèse ! Et ce n'est pas fini, puisque « *ce criblage (↻) va être poursuivi par les chercheurs de l'équipe dirigée par François Taddei et moi-même, enthousiasme Ariel Lindner, qui supervise le groupe de jeunes. L'équipe iGEM joue aussi un rôle d'incubateur d'idées pour nous.* » Biologistes, pharmaciens, spécialistes de la santé publique, et même une *designer*, arpentent les couloirs du CRI. De ce bouillon de culture scientifique sont nés

réactions qui aboutit à la production d'un colorant bleu, preuve de l'existence d'une résistance. Le deuxième projet repose sur la production de « bactéries tueuses », modifiées pour fabriquer de la trehalose dimycolate hydrolase (TDMH), une enzyme qui détruit la membrane des mycobactéries. « *À l'aide d'un inhalateur, ces bactéries tueuses pourraient se retrouver directement dans les macrophages pulmonaires des patients. Il s'agirait d'un traitement éclair de deux ou trois semaines pour les patients immunocompétents* », imagine Camelia Bencherif, pharmacienne hospitalière dans le service de gériatrie de l'hôpital Émile-Roux à Paris et autre membre de l'équipe iGEM du CRI. Plus inventive, la stratégie du dernier projet consiste à utiliser un phage (↻) pour introduire dans la mycobactérie un bout d'ARN chargé de se fixer sur les gènes de résistance aux antibiotiques et d'en empêcher l'expression.

Une reconnaissance assurée

Participer au concours iGEM est une formidable opportunité pour les étudiants du CRI, puisque les vainqueurs verront leurs résultats publiés dans la revue *ACS Synthetic Biology*, éditée par la Société américaine de chimie, alors que la plupart de leurs collègues devront attendre d'être au minimum en thèse avant d'espérer décrocher une première publication. Aude Berneim cite également l'exemple de Clovis Basier, un des étudiants en licence au CRI qui a participé au projet de conception des phages inactivateurs de résistances bactériennes : « *À 18 ans, il est maintenant un des quelques spécialistes mondiaux de cette technique révolutionnaire* », preuve vivante qu'ici, l'âge et l'origine importent peu, seul le travail compte. ■ **Damien Coulomb**

↻ Criblage

Technique qui consiste à tester en un minimum de temps des milliers de molécules pour identifier d'éventuels médicaments.

↻ Paires de bases

Appariements de deux nucléotides qui constituent un double brin d'ADN.

↻ Phage

Virus qui n'infecte que les bactéries.