



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

## VEILLE SCIENTIFIQUE

### LETTRE n° 39

Editée sous l'égide de la *Commission Prospective scientifique et Programmation*

*Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.*

*Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.*

### SOMMAIRE

#### Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

1. **Impression 3D Laser du vivant : une approche innovante à Bordeaux (P)**

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Comment rendre les mouches infertiles ? (F)**
3. **Révélation par imagerie multimodale des corrélats neuronaux de l'action du LSD (C)**
4. **Rosuvastatine et prévention primaire des maladies cardiovasculaires (C)**
5. **Une nouvelle molécule de synthèse pour le traitement du mélanome (P)**
6. **Chikungunya : quand la chimie de synthèse et la génomique se complètent (P)**
7. **Une nouvelle cible pharmacologique pour traiter l'arthrose (P)**
8. **La lymphangiogenèse, une nouvelle approche du traitement de l'infarctus du myocarde (F)**
9. **Un composé antifongique pour bloquer le MRSA (P)**

#### Santé & Environnement

10. **Nutrition et développement cérébral (C)**

#### « Biotechs » dans le domaine de la santé

11. *Genosplice Technology*

#### Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

1. **Impression 3D Laser du vivant : une approche innovante à Bordeaux**

Ces dernières années, l'impression 3D a connu un véritable essor dans le domaine de la santé. Les dispositifs médicaux ou prothèses sur mesure ont été les premières applications de cette nouvelle technologie. Mais qu'en est-il de la bio-impression, c'est-à-dire l'impression de matière vivante cellulaire dans l'optique de réaliser des tissus biologiques fonctionnels ? Comment bio-imprimer des structures cellulaires 3D avec un laser ? Que peut-on imprimer actuellement avec les techniques existantes ?

C'est le défi de la bio-impression qui consiste à imprimer de la matière vivante cellulaire en considérant une 4<sup>e</sup> dimension : la dimension temporelle au cours de laquelle les cellules imprimées vont s'organiser, migrer et se différencier de manière autonome, pour former des tissus fonctionnels.

Le laboratoire « Bio-ingénierie tissulaire » (Biotis) développe des technologies laser et de microfabrication en vue d'imprimer des tissus *in vitro* et *in vivo*. Cette unité mixte de recherche de l'Inserm et de l'Université de Bordeaux (UMR 1026) est l'une des seules au monde à utiliser ce procédé.

En laboratoire, la bio-impression permet la fabrication de tissus complexes grâce à l'impression d'encres biologiques dont les concentrations cellulaires sont voisines des conditions physiologiques, et ce, avec une très haute résolution et une vitesse d'exécution élevée (> 10 000 gouttelettes par seconde). Depuis 2005, l'équipe de recherche est parvenue à imprimer différentes structures et types cellulaires : des multicouches de kératinocytes (cellules de la couche superficielle de la peau et des phanères : ongles, poils, cheveux) et de collagène. Les cellules imprimées sont viables (97 % de viabilité après 6 heures) et les chercheurs ont confirmé que la bio-impression n'affectait pas la différenciation cellulaire, dans le cas d'impression de cellules souches humaines adultes. Actuellement, les chercheurs travaillent sur l'impression de tissus de cornée et de peau, afin de répondre aux besoins de la médecine régénératrice, de la pharmacologie et de la cosmétique. Elle est parvenue, en 2010, à imprimer des cellules souches mésenchymateuses directement dans l'os de souris vivantes.

Mais, malgré les avancées des recherches, il n'est actuellement pas possible d'imprimer des organes fonctionnels. « Quand les chercheurs pourront créer des tissus fonctionnels, ils seront alors capables de modifier ces tissus pour les améliorer. Le débat éthique sera alors nécessaire pour savoir dans quelles mesures la modification des tissus sera possible et à quelles fins » (Fabien Guillemot).

Source : <http://www.u1026.u-bordeaux2.fr>

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Comment rendre les mouches infertiles ?

De l'infertilité de la mouche à la cancérologie, le chemin peut paraître long. Pas pour Anahí Mollá-Herman qui, avec ses découvertes sur le maintien de l'intégrité du génome, lors de la reproduction de la mouche, espère bien éclairer d'un jour nouveau les défauts observés dans les cellules tumorales.

Tout est parti de l'observation d'un mutant stérile de drosophile, lors d'un criblage génétique à grande échelle de cette petite mouche du vinaigre. Pourquoi ces mouches présentaient-elles un arrêt précoce de l'ovogenèse et souffraient-elles de stérilité ?

La stérilité de ces mouches semble avoir pour origine des dysfonctionnements dans la voie de formation des ARN de transfert (ARNt), qui ont un rôle crucial lors de la synthèse des protéines dans la cellule. Chez ces mutants de drosophile, la bonne formation de l'ovocyte est compromise lors d'une erreur dans une protéine chargée de couper les ARNt pour les rendre matures. Ceci a un effet sur un autre type d'ARN, les ARN interagissant avec Piwi (ou piARN), qui sont exprimés dans les cellules germinales. Ces piARN protégeraient les ARNt de l'action néfaste d'éléments transposables, appelés transposons, susceptibles de mobiliser et d'altérer l'expression des gènes. Il en résulte un stress cellulaire qui bloque alors sa progression, et qui crée une instabilité génomique : l'ovocyte n'est pas formé.

Or, les transposons possèdent l'étonnante capacité de se déplacer et de s'insérer ailleurs dans le génome. Si par malheur, un transposon se positionne près d'un oncogène et l'active, le risque est alors grand que la cellule devienne tumorale. Sachant que près de 50 % du génome humain est constitué de séquences de transposons, on comprend que ce danger soit très important. Ce mécanisme complexe apporte donc un éclairage nouveau sur les mécanismes qui veillent à l'intégrité du génome.

Source: Mollá-Herman A *et al.*, tRNA processing defects induce replication stress and Chk2-dependent disruption of piRNA transcription. *EMBO J.* 2015 Oct 15. pii:e201591006

### 3. Révélation par imagerie multimodale des corrélats neuronaux de l'action du LSD

Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), molécule la plus représentative des hallucinogènes, ou psychédéliques, est bien connu pour induire des illusions visuelles et des altérations de la conscience. Mais, il restait à déterminer précisément quelles structures et quels réseaux cérébraux sont mis en jeu. Cette étude a été réalisée chez un groupe de 20 sujets en utilisant les données obtenues par résonance magnétique fonctionnelle, magnétoencéphalographie, mesure des variations du débit sanguin cérébral, avec des questionnaires permettant une évaluation des divers troubles ressentis.

Sans surprise, il est observé une forte activation des réseaux reliant le cortex visuel primaire à de nombreuses régions corticales et sous-corticales. Ceci est en bon accord avec les déclarations de perceptions, y compris les yeux fermés, d'images visuelles simples ou complexes, ainsi que de synesthésies auditives ou visuelles. Cette extension doit aussi intervenir dans la contagion de la sphère visuelle par d'autres stimulations sensorielles, cognitives ou émotionnelles. Il est relevé une diminution de la connectivité entre parahippocampes et la partie postérieure du cortex cingulaire ou cortex rétrosplénial. Cette variation est également en bon accord avec les évaluations concernant la perte de conscience de soi et l'altération de la pensée. Les auteurs mettent l'accent sur les pertes de connectivité, associées à une diminution de la spécificité de mise en jeu de ces connexions. La discussion comporte aussi un renvoi vers un ensemble de théories, assez complexes, développées depuis quelques années pour établir de nouvelles bases du fonctionnement cérébral et de la conscience (voir : R.L. Carhart-Harris, 2014, K. Friston, 2010, Raichle et Snyder, 2007).

Une première conclusion, maintenant banale, réside dans le fait que cette recherche a associé un ensemble très diversifié d'équipes utilisant plusieurs voies d'investigations complémentaires. La seconde est la réaffirmation que la puissance pharmacologique de ces molécules en fait des outils majeurs dans l'analyse des fonctions cérébrales et de leurs pathologies, en particulier les états schizophréniques. Cette opinion avait déjà été énoncée, il y a de nombreuses années, mais sans pouvoir y donner suite, faute des moyens actuels ainsi que l'émergence de nouveaux concepts.

Sources :

Carhart-Harris RL, *et al.* Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *PNAS* 2016;113:4853–4858.

Robin L, Carhart-Harris RL, *et al.* The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neurosciences* 2014; 8:1–22.

Friston K, The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience* 2010; 11:127–138.

Raichle ME and Snyder AZ, A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; 37:1083–1090.

PS : Dans le même numéro des PNAS, est publié un article : « *Origins of the brain networks for advanced mathematics in expert mathematicians* » de M. Amalric et S. Dehaene. Ils démontrent que le traitement de problèmes mathématiques passe par d'autres réseaux que ceux du langage. Il serait intéressant de réaliser une étude analogue en prenant comme sujets des chimistes familiers avec la représentation spatiale de structures moléculaires complexes, tout en sachant que le cortex pariétal est mis en jeu dans la représentation de l'espace !

### 4. Rosuvastatine et prévention primaire des maladies cardiovasculaires

L'essai Heart HOPE-3 (*Outcomes Prevention Evaluation*) dont les résultats viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine*, est un essai randomisé international mené dans 21 pays. La Chine, l'Inde, la Colombie, l'Argentine et le Canada sont les pays qui ont contribué le plus en termes de participants. L'essai comprenait 12 705 personnes (âge :  $\geq 65$  pour les femmes, et  $\geq 55$  pour les hommes) sans antécédent cardiovasculaire (CV) connu, mais qui ont été considérés comme à risque CV intermédiaire en vertu de la réunion d'au moins un critère d'inclusion : rapport taille — hanche élevé, taux de HDL cholestérol  $< 39$  mg/dL (hommes) ou  $< 50$  mg/dL (femmes), tabagisme actuel ou récent, prédiabète ou diabète contrôlé, maladie coronarienne prématurée chez les parents au premier degré, ou dysfonction rénale précoce. La plupart des participants avaient au moins deux facteurs de risque.

Dans un plan factoriel  $2 \times 2$  en double aveugle, les participants ont reçu soit une statine, la rosuvastatine (10 mg) *versus* un placebo, soit l'association antihypertensive candésartan — hydrochlorothiazide (16 mg / 12,5 mg) *versus* un placebo. Leur niveau moyen de cholestérol LDL était de 128 mg/dL (donc « intermédiaire ») et leur pression artérielle moyenne (PA) 138/82 mm Hg. Après un suivi médian de 5,6 ans. Les principales conclusions sont les suivantes : par rapport au placebo, la rosuvastatine a abaissé le niveau moyen de cholestérol LDL de 35 mg/dL, et les médicaments antihypertenseurs ont réduit significativement la PA. Surtout, dans le groupe rosuvastatine, la morbidité CV a été significativement abaissée par rapport au groupe placebo (3,7 % contre 4,8 %). En revanche, l'association candésartan — hydrochlorothiazide n'a pas diminué l'incidence de la morbidité CV par rapport au placebo (4,1 % contre 4,4 %) et la rosuvastatine, associée au candésartan — hydrochlorothiazide n'a pas fait significativement mieux que la rosuvastatine seule. Sur le plan de la tolérance, le risque de diabète n'a pas augmenté ; un petit excès des douleurs musculaires a été noté avec la rosuvastatine et des vertiges avec candésartan — hydrochlorothiazide.

En conclusion HOPE-3 est un essai clinique majeur qui démontre que la rosuvastatine administrée seule réduit l'incidence des décès CV, des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux chez des sujets à risque CV intermédiaire sans prendre en compte le niveau initial du LDL cholestérol, ni le niveau initial de la PA. L'addition d'une baisse de la PA n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

Cet essai est susceptible faire encore évoluer les recommandations internationales en matière de prise en charge du risque CV avant l'apparition du premier évènement CV morbide et constitue une nouvelle pierre angulaire pour la défense des statines en prévention primaire des maladies CV.

Source : Yusuf S *et al.* Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2021–2031.

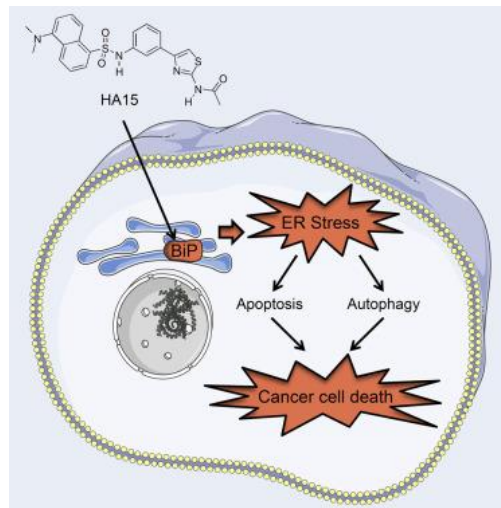
## 5. Une nouvelle molécule de synthèse pour le traitement du mélanome

Il existe trois stades de progression du mélanome de la tumeur : la croissance radiale où les cellules prolifèrent de façon anarchique dans l'épiderme ; la phase de croissance verticale qui implique une invasion du derme ; et, finalement, la phase métastatique correspondant à une dissémination des cellules cancéreuses dans les tissus périphériques.

Même si des résultats encourageants ont été obtenus pour traiter la phase métastatique (grâce à des thérapies ciblées ou des immunothérapies), la plupart des patients ont besoin de traitements supplémentaires pour empêcher la tumeur de croître à nouveau et les métastases de se développer encore. L'identification de nouvelles molécules candidates est donc un élément incontournable pour la mise en place de biothérapies efficaces contre ce cancer dont l'incidence double tous les dix ans.

Dans ce contexte, des chercheurs niçois (U 1065 de l'Inserm) ont découvert une nouvelle famille de molécules, les thiazoles-benzensulfonamides (TZB) présentant des propriétés anticancéreuses intéressantes. Initialement cette famille de molécules avait été identifiée dans le diabète de type 2, car elle augmentait la sensibilité des cellules à l'insuline. Pour l'utiliser contre le cancer, il fallait pouvoir éliminer cette activité pro-insuline et sa structure a été modifiée grâce à une collaboration fructueuse avec l'équipe de Dr Benhida, de l'Institut de Chimie de Nice, pour obtenir une formulation dont le « composé *leader* » a été appelé HA15.

Leurs résultats, publiés dans la revue *Cancer Cell*, montrent que le HA15 réduit la viabilité des cellules de mélanome sans être toxique pour les cellules normales. Le HA15 induit un stress du réticulum endoplasmique (ERS) induisant la mort des cellules de mélanome par apoptose et autophagie.



Chez la souris, cette molécule est très efficace pour diminuer le volume tumoral, sans toxicité apparente chez le rongeur. Chez l'homme, en collaboration avec le service de dermatologie du CHU de Nice, les chercheurs ont montré que les molécules étaient actives sur des cellules de mélanomes prélevées sur des biopsies de patients sensibles ou résistantes aux thérapies ciblées. Enfin, le HA15 est aussi efficace sur des lignées cellulaires provenant d'autres tumeurs comme le cancer du sein, du côlon, de la prostate, du pancréas, ou bien encore des gliomes ou des leucémies myéloïdes chroniques.

Source : Cerezo M, *et al.* Compounds triggering ER Stress exert anti-melanoma effects and overcome BRAF inhibitor resistance. *Cancer Cell*, 2016 May 19. pii:S1535-6108(16)30171-4. doi:10.1016/j.ccell.2016.04.013

## 6. Chikungunya : quand la chimie de synthèse et la génomique se complètent.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du Max Planck Institute ont identifié des facteurs cellulaires impliqués dans la réplication du virus chikungunya au sein des cellules humaines. Ceci leur a permis d'identifier par criblage à haut débit des cibles thérapeutiques qui participent à la réplication du virus en les inhibant systématiquement, un par un, par des ARN interférents (des petits ARN pouvant dégrader spécifiquement une séquence d'ARN messenger et ainsi empêcher l'expression du gène correspondant). Au total, 156 gènes proviraux impliqués dans le transport du virus et 41 gènes antiviraux ont été identifiés.

Différentes molécules susceptibles d'inhiber les produits des gènes, ou les voies de signalisation identifiées ont été testées *in vitro* dans des modèles cellulaires et *in vivo* dans des modèles murins par criblage à haut débit. Certaines molécules de synthèse bien connues, seules et combinées, ont montré une réelle efficacité antivirale sur le virus chikungunya (pour lequel il n'existe à ce jour aucun traitement sélectif), mais aussi sur d'autres virus, comme ceux de la grippe ou de l'herpès qui exploitent des voies de signalisation cellulaires similaires pour se répliquer. L'association pimozide — un inhibiteur de calmoduline, et le TOFA, un inhibiteur de la synthèse d'acides gras — s'est notamment révélée la plus efficace dans ces tests.

Source : Karlas A, *et al.* A human genome-wide loss-of-function screen identifies effective chikungunya antiviral drugs. *Nature Communications* 2016. DOI:10.1038/NCOMMS11320.

## 7. Une nouvelle cible pharmacologique pour traiter l'arthrose

L'arthrose est une maladie articulaire chronique fréquente dont les facteurs de risque sont nombreux (l'âge, les microtraumatismes professionnels et sportifs, l'obésité), et parfois l'hérédité. La perte progressive du cartilage est la caractéristique principale liée à des anomalies fonctionnelles du chondrocyte, l'unique cellule du cartilage. Dans l'arthrose, la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine est activée dans le chondrocyte qui sécrète également des métalloprotéases comme la MMP13, ces deux voies contribuant à la dégradation de la matrice cartilagineuse. Par ailleurs, le cartilage est un tissu naturellement hypoxique du fait de l'absence de vaisseau sanguin. L'équipe du Dr M. Cohen-Solal (Inserm U1132 et Université Paris Diderot) a observé que l'arthrose s'accompagnait d'une perte progressive de cette hypoxie physiologique du cartilage et du facteur Hif-1 $\alpha$  induit par l'hypoxie. Or, l'absence d'Hif-1 $\alpha$  dans le cartilage articulaire induit l'expression de MMP13 et exacerbe l'arthrose (en hypoxie, HIF1 $\alpha$  forme en effet un complexe avec le  $\beta$ -caténine et inhibe la liaison de TCF4 à la séquence régulatrice de la MMP13).

L'administration locale de PKF 118-310, une petite molécule qui inhibe la liaison de la  $\beta$ -caténine/TCF4 prévient l'arthrose murine. Ces résultats, publiés dans la revue *PNAS*, montrent que cette interaction Hif-1 $\alpha$  — Wnt/ $\beta$ -caténine — MMP13 est une nouvelle cible pharmacologique pour le traitement de l'arthrose.

Source: Bouaziz W *et al*, Interaction of HIF-1 $\alpha$  and  $\beta$ -catenin inhibits matrix metalloproteinase-13 expression and prevents cartilage damage in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(19):5453–8.

## 8. La lymphangiogenèse, une nouvelle approche du traitement de l'infarctus du myocarde.

Si l'on sait depuis très longtemps que les altérations de la circulation artérielle coronaire au décours d'un infarctus du myocarde sont, à terme, responsables de l'installation d'une insuffisance cardiaque, on ne savait jusqu'alors que peu, voire rien, sur la circulation lymphatique du cœur, hormis qu'elle transporte des cellules immunitaires et draine des déchets cellulaires. Or, le réseau lymphatique du cœur est particulièrement développé et après un infarctus du myocarde il subit de profondes modifications structurelles (raréfactions) et fonctionnelles qui se traduisent par la formation d'un œdème et d'une inflammation cardiaque chronique. Pour résorber cet œdème, des chercheurs de l'U 1096 de l'Inserm de Rouen ont eu l'idée de stimuler la création de nouveaux vaisseaux lymphatiques du cœur en utilisant des microcapsules innovantes biodégradables contenant des facteurs de croissance. L'injection de cette nouvelle biothérapie chez le rat, basée sur la libération d'un facteur de croissance encapsulé spécifique des lymphatiques (VEGF-C) a accéléré la réponse lymphangiogénique cardiaque post-infarctus et amélioré le drainage lymphatique du cœur en 3 semaines. Ceci a eu pour résultante de diminuer l'œdème, l'inflammation, la fibrose cardiaque et, au final, l'installation d'une insuffisance cardiaque. La lymphangiogenèse (processus qui guide la formation de vaisseaux lymphatiques) représente donc une nouvelle approche thérapeutique à explorer dans l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde.

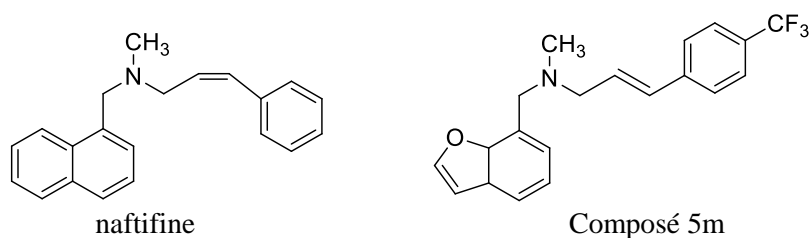
Source : Henri O, *et al*. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction. *Circulation* 2016;133 (15):484–97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020143

## 9. Un composé antifongique pour bloquer le MRSA.

Combattre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, le MRSA, est devenu une priorité de santé publique. Une équipe taiwanaise<sup>1</sup> a cherché à identifier des composés susceptibles de bloquer la biosynthèse de la staphyloxanthine par criblage d'une chimiothèque commerciale.

La staphyloxanthine qui est un pigment jaune produit par certains *Staphylococcus aureus* est, en effet, un facteur de virulence qui permet à la bactérie d'échapper à la défense cellulaire de l'homme.

L'analyse de la biosynthèse de la staphyloxanthine révèle que l'enzyme de la première étape est la déshydrosqualène synthase (CrtN) très proche de la squalène synthase (SQS) impliquée dans la biosynthèse du cholestérol humain. En 2005, l'équipe de Liu et coll<sup>2</sup> avait montré que les inhibiteurs de la SQS (les phosphonosulfonates) étaient aussi des inhibiteurs de la CrtN et qu'en bloquant la biosynthèse de l'enzyme, ils permettaient aux défenses de l'hôte de s'exprimer, entraînant la destruction de la bactérie.



Dans ce nouvel article, Chen *et al*<sup>1</sup> ont identifié un composé antifongique déjà approuvé par la FDA, la naftifine, un composé antifongique, de structure allylamine, utilisé par voie topique sous forme de crème ou de gel pour le traitement de diverses mycoses comme *linea pedis*, son mécanisme d'action repose sur l'inhibition compétitive d'une autre enzyme, la diapophytoène désaturase (CrtN) de *S aureus*, qui intervient dans la voie de biosynthèse des pigments caroténoïdes en introduisant trois doubles liaisons. Ainsi, l'addition de naftifine à des cultures de *S. aureus* n'affecte pas la croissance de la souche *S. aureus* Newman, un isolat cliniquement très virulent de MRSA.

Ces mêmes auteurs ont montré que la naftifine atténuait la virulence de souches de MRSA dans des modèles de souris infectées. La naftifine devait alors servir de modèle pour identifier d'autres inhibiteurs de cette CrtN et apporter la preuve de concept montrant ainsi que cette alternative à l'antibiothérapie pourrait se montrer efficace.

Effectivement, poursuivant des travaux de relations structure — activité, ce même groupe a récemment identifié<sup>3</sup> des analogues, comportant un groupe benzofuranique, qui inhibent la production de ce pigment avec des CI<sub>50</sub> de

l'ordre de 0,38 à 5 nM. L'un d'entre eux, le dérivé 5m, faible antifongique, mais doué d'une bonne biodisponibilité orale fait l'objet d'un développement clinique pour traiter les affections à MRSA.

#### Sources

1. Chen, F. *et al.* Small-molecule targeting of a diapophytoene desaturase inhibits *S. aureus* virulence. *Nat. Chem. Biol.*2016;12(3):174–9.
2. Liu, G. *et al.* Staphylococcus aureus golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity. *J. Exp. Med.*2005: 202; 209–215.
3. Wang Y *et al.* Discovery of potent benzofuran-derived diapophytoene desaturase inhibitors with enhanced oral bioavailability for the treatment of Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *J. Med. Chem.* 2016;(7):3215–30.

## Santé & Environnement

### 10. Nutrition et développement cérébral

Un lien entre nutrition et développement cérébral semble être d'une telle évidence que cela ne paraît pas devoir justifier une publication dans les *PNAS*, même s'il est aussi fait mention du microbiote. C'est cependant le cas pour une revue proposée par M. S. Goyal du Laboratoire de neuro-imagerie, de la Washington University. Il est rappelé que le développement cérébral n'est réalisé que pour 75 % au sortir de la petite enfance et n'atteint son plein achèvement qu'en fin d'adolescence. Cette dernière étape est marquée par une demande énergétique considérable, atteignant un pic aux environs de la dixième année. En ce qui concerne le microbiote, il est rapporté que sa configuration observable chez l'adulte nécessite une période de maturation de 2 à 3 ans. Or, chez les jeunes enfants subissant une carence nutritive, la configuration immature du microbiote resterait acquise en ne présentant qu'une amélioration temporaire à la suite d'une intervention thérapeutique.

L'hypothèse développée est que le déficit nutritionnel et énergétique dû à ce microbiote immature retentirait sur le développement cérébral en touchant plus particulièrement les régions du cerveau ayant une plus grande demande énergétique, comme les structures corticales associatives (en relation avec les capacités cognitives et comportementales) de préférence aux aires spécifiques (celles qui ne traitent qu'une seule modalité sensorielle ou motrice). Plusieurs voies sont proposées pour tester cette hypothèse, dans le cadre d'un vaste programme multidisciplinaire, avec des études longitudinales sur des cohortes de jeunes enfants de diverses origines, en utilisant l'imagerie cérébrale en proche infrarouge. Une autre partie repose sur l'emploi d'animaux axéniques.

Source : Goyal MS *et al.* Feeding the brain and nurturing the mind: Linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *PNAS* 2015;112:14105–14112.

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### 11. GenoSplice Technology

GenoSplice Technology est une société de biotechnologie, leader dans l'analyse de données transcriptomiques. Cofondée en 2008 par Pierre de la Grange et Marc Rajaud, cette entreprise basée au sein du campus de l'hôpital Saint-Louis (Génopole) emploie une dizaine de salariés. Elle développe et commercialise au niveau international des services d'analyse de données génomiques (expression de gènes, épissage alternatif, microARN, transcrits de fusion épigénétique, SNP, CNV, translocation protéomique...) issues des techniques de séquençage à haut débit et de puces à ADN.

GenoSplice Technology est impliquée dans de nombreux partenariats internationaux avec des industriels (ex. : accord avec Affymetrix pour accéder au design de leur future puce à ADN dédiée à l'étude de l'épissage) et avec des centres de recherche académiques (GenoSplice et SwissProt collaborent pour développer une nouvelle base de données sur les protéines qui regroupera l'ensemble des isoformes dues à des variants d'épissage).

Les développements techniques de GenoSplice Technology sont consacrés à la mise en place de nouveaux systèmes d'analyses dédiés aux dernières technologies, notamment le séquençage à haut débit. Enfin, en

collaboration avec des cliniciens, les projets de R et D de la société visent à identifier des biomarqueurs moléculaires à partir d'évènements d'épissage dans le cancer.

GenoSplice Technology a reçu le soutien financier d'Oséo, du Scientipôle Initiative, du Centre francilien de l'innovation, et a été lauréat du Concours national de Création d'Entreprises de Technologies innovantes, en 2008.

Source : <http://www.univ-paris-diderot.fr/IUH/pg.php?np=52>

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 39 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean Féger, Daniel Vasmant.