

Séance académique

Mercredi 19 avril 2023 à 14 h 00

Salle des Actes
Faculté de Pharmacie de Paris,
4, avenue de l'Observatoire, Paris 6^{ème}

Ordre du jour

CONFÉRENCE HYGIA

« *Adaptation génétique aux pathogènes depuis la fin du Néolithique en Europe* »

Gaspard KERNER, *Chercheur post-doctorant, Génétique Évolutive Humaine, Institut Pasteur, Paris*



L'essor de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN fossile a profondément impacté l'étude de la génétique évolutive, donnant lieu à de nouveaux indices sur l'origine des peuples humains, leurs histoires migratoires et de métissage. L'étude de l'ADN ancien ou paléogénomique, n'est cependant pas limitée à élucider des questions purement anthropologiques ; elle peut aussi informer la recherche médicale. Notamment, la santé humaine peut être retracée sur la base d'échantillons anciens, par exemple, à partir de la reconstruction d'épidémies du passé. Dans cette étude, nous avons pu retracer 10 000 ans d'évolution du système immunitaire humain grâce à la paléogénomique. Nous avons analysé la variabilité des génomes de plus de 2 800 individus anciens ayant vécu en Europe au cours des dix derniers millénaires. Nous avons ainsi daté l'apparition de la plupart des mutations avantageuses dans notre lutte contre les pathogènes au début de l'âge du bronze, il y a 4 500 ans, et pu montrer que ces mutations ont alors rapidement augmenté en fréquence en Europe sous l'action de la sélection naturelle. Toutefois, nous avons également constaté que ces mêmes mutations protégeant contre les maladies infectieuses entraînent aujourd'hui un risque accru de développer des maladies inflammatoires. Ces résultats indiquent que ce risque de développer des troubles inflammatoires a augmenté chez les Européens dès la fin du Néolithique en raison d'une sélection positive de mutations permettant de mieux résister aux maladies infectieuses, et donc contrairement à ce que l'on pensait précédemment, bien avant l'introduction des vaccins et des antibiotiques. Les résultats de l'étude montrent que la sélection naturelle a ciblé les gènes de l'immunité au cours des derniers millénaires en Europe et a contribué aux disparités actuelles entre individus en termes de risque de maladies infectieuses et inflammatoires.

1-ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Informations du Président
- ✓ Informations du Secrétaire Perpétuel

2- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 EXPOSÉS

« Identification de variants du gène *FLNC* dans les cardiomyopathies humaines et leurs modélisations fonctionnelles chez la drosophile et dans des pseudo-tissus cardiaques »

Flavie ADER, *Lauréate du Prix des Sciences biologiques 2022*



Cette intervention portera sur un travail de thèse d'Université sur l'« Identification de variants du gène *FLNC* dans les cardiomyopathies humaines et leurs modélisations fonctionnelles chez la drosophile et dans des pseudo-tissus cardiaques. » dont les principaux résultats et outils développés seront présentés.

La Filamine C est une protéine du cytosquelette dont des variants du gène *FLNC* codant pour la filamine C ont été impliqués dans le développement d'atteintes du muscle cardiaque (cardiomyopathies), toutefois les mécanismes de physiopathologie ne sont pas encore entièrement élucidés. Ce travail a visé à développer des modèles fonctionnels en vue d'explorer les mécanismes de pathogénicité des variants du gène *FLNC* dans le développement des cardiomyopathies. Dans un premier temps, une cohorte de patients atteints de cardiomyopathies séquencés au laboratoire de biologie moléculaire de la Pitié Salpêtrière (UF Cardiomyogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire) a été étudiée. Dans un second temps, des modèles cellulaires et animaux ont été développés pour 1) confirmer la pathogénicité de variants faux sens identifiés dans la cohorte génétique 2) comprendre les conséquences fonctionnelles de la perte de fonction de *FLNC*/Cheerio.

Les résultats principaux de ce travail ont montré que ce gène avait une prévalence de 1 à 8% des cardiomyopathies (selon leur sous type), et que les variants tronquants sont associés à des cardiomyopathies dilatées (CMD) et les variants faux sens à des cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) (Ader F, et al. Clin Genet. 2019).

Les travaux fondamentaux sur le modèle *Drosophile* ont permis d'avancer sur la physiologie de la protéine en établissant que le domaine C-terminal de la filamine n'était pas requis pour la fonction cardiaque chez la *Drosophile* (Ader F. et al, Biol Open, 2022).

Enfin, les travaux fondamentaux sur le modèle iPSc-Cardiomyocytes et pseudotissus cardiaques ont été menés après génération d'une lignée par CRISPR/Cas9 aboutissant à un saut d'exon en phase et à la production d'une protéine plus courte en quantité réduite. Ce modèle a permis d'émettre l'hypothèse d'un nouveau mécanisme moléculaire en lien avec le développement de CMD pour le gène *FLNC* (Ader F. et al Stem Cell Res. 2022) .

En conclusion, ce travail en combinant les approches cliniques (corrélation phénotype génotype) et deux approches fondamentales a permis d'améliorer les connaissances sur les variants du gène *FLNC*. L'identification de causes étiologiques aux cardiomyopathies est d'autant plus importante que les traitements de ces pathologies jusqu'alors symptomatique se transforment en traitements étiologiques.

« Xxx xxx »

Amandine BONIFAY, *Lauréate du Prix René et André FABRE - Internat en pharmacie 2022*

« Liens entre immunité, microbiote intestinal et réponse aux immunothérapies anticancéreuses : vers de nouvelles perspectives cliniques »

Marine FIDELLE, *Praticien assistant spécialiste des CLCC, Pharmacien, INSERM U1015, Gustave Roussy, Lauréate du Prix des Sciences du médicament 2022*



Les antibiotiques (ATB) compromettent l'efficacité clinique des immunothérapies ciblant PD-1 chez les patients atteints de cancer. Cependant, les mécanismes sous-jacents à ces effets immunosuppresseurs restent inconnus. Nous avons découvert que la dysbiose intestinale induite par les ATB favorise la sortie des lymphocytes T CD4⁺ exprimant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ de l'iléon et des ganglions lymphatiques mésentériques vers les tumeurs extra-intestinales. La recolonisation intestinale post-ATB par des espèces appartenant au genre *Enterocloster* induit la baisse de l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire intestinale MAdCAM-1 liant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans l'iléon. La perte de MAdCAM-1 provoque l'émigration des lymphocytes T CD4⁺ iléaux $\alpha 4\beta 7^+$ TH17 et ROR γ ⁺ FoxP3⁺ régulateurs (Tr17) vers l'environnement tumoral et accompagne la progression tumorale. In vivo, les effets délétères des ATB ont été mimés par la colonisation intestinale par *Enterocloster* spp., la déficience génétique de MAdCAM-1 et de son intégrine $\alpha 4\beta 7$, ou leur neutralisation médiée par des anticorps bloquants. À l'inverse, les effets immunosuppresseurs induits par les ATB sur le blocage de PD-1 ont été prévenus par la transplantation de microbiote fécal, qui a normalisé l'expression iléale de MAdCAM-1, ou par la neutralisation de la cytokine IL-17A sécrétée par les cellules TH17 et Tr17. Il est important de noter que dans plusieurs cohortes indépendantes de patients atteints d'un cancer avancé du poumon ou du rein, de faibles taux circulants de MAdCAM-1 soluble reflétaient une dysbiose intestinale et prédisaient la résistance au blocage de PD-1, même pour les cancers PD-L1 positifs. Par conséquent, l'axe MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ constitue un point de contrôle immunitaire intestinal thérapeutiquement actionnable.

« Conception, synthèse et évaluation de peptidomimétiques mimant des épingles à cheveux et des hélices pour étudier et inhiber l'agrégation de protéines amyloïdes »

Sandrine ONGERI, Professeur en Chimie thérapeutique, BioCIS, FluoPEPIT, Université Paris-Saclay, CNRS, présentée par la 1^o section



Le processus de formation de dépôts amyloïdes est impliqué dans la dégénérescence cellulaire et la pathogenèse de maladies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le diabète de type 2. De nombreuses molécules anti-amyloïdes ont été rapportées au cours des 25 dernières années et la plupart d'entre elles appartiennent à la classe des petites molécules ou des anticorps. Cependant, jusqu'à présent, un seul des candidats-médicaments anti-amyloïdes, Tafamidis, qui inhibe l'amyloïdogenèse de la transthyrétine (TTR), et deux anticorps, l'Aducanumab et le Lecanemab, qui ciblent les agrégats de peptide bêta-amyloïde (A β 1-42), sont arrivés jusqu'en clinique. Les peptides représentent une alternative intéressante aux petites molécules et aux anticorps comme médicaments anti-amyloïdes, grâce à leur efficacité, leur sélectivité ou spécificité et leur puissance améliorées. Cependant, très peu d'entre eux ont atteint les stades (pré)cliniques. Les foldamères peptidomimétiques, bioinspirés par les structures secondaires des protéines, offrent une alternative prometteuse aux peptides car ils conservent les chaînes latérales spécifiques d'une séquence peptidique tout en ayant des propriétés structurales, biologiques et pharmacocinétiques nouvelles et améliorées. Je présenterai ici brièvement notre première stratégie pour moduler l'agrégation des protéines amyloïdes, basée sur la conception de foldamères peptidomimétiques adoptant des structures en épingles β et hélicoïdales inspirées des séquences amyloïdogéniques des protéines amyloïdes cibles A β 1-42, hIAPP,[1-4] α -synucléine,[5] et Tau.[6] Cette stratégie sera comparée à notre deuxième stratégie innovante basée sur des séquences peptidiques des protéines chaperonnes.[5,6,7] En effet, dans les cellules saines, le mauvais repliement et l'agrégation des protéines sont contrecarrés par les chaperonnes moléculaires. Le déclin lié à l'âge rend les chaperonnes incapables d'accomplir efficacement cette fonction. Ces chaperonnes synthétiques pourront imiter la fonction des chaperonnes naturelles pour inhiber l'agrégation des protéines amyloïdes et permettre de participer à la compréhension du rôle et du mécanisme des chaperonnes naturelles.

[1] J. Kaffy, L.T. Maillard, S. Ongeri et al. Chem. Eur. J. (2020), 26, 14612; [2] S. Pellegrino, S. Ongeri et al. Chem. Sci. (2017), 8, 1295; [3] N. Tonali, S. Ongeri et al. Eur. J. Med. Chem. (2018), 154, 280; [4] J. Lesma, S. Ongeri et al. Front. Cell. Dev. Biol. (2021), 9, 729001; [5] En cours de rédaction; [6] En cours de rédaction; [7] Soumis

Financement : Une partie de cette recherche a été financée par le programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne—Réseaux de formation innovants Skłodowska-Curie (doctorat conjoint européen)—Convention de subvention n° 860070—TubInTrain. <https://www.tubintrain.eu/>

Clôture par le Président, Bruno BONNEMAIN

Cette séance sera suivie d'un cocktail

* *
*