XVIème Colloque Exon

5-6 septembre 2013, TOULOUSE

Association des Enseignants-Chercheurs en Biologie Cellulaire et Moléculaire, Biotechnologies et Biothérapies des Facultés de Pharmacie de langue française

Livret des résumés



FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOULOUSE

Université Paul Sabatier TOULOUSE III



Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier,

Toulouse III

Table des matières

Introduction **3**

Sponsors et partenaires **4**

Programme **5**

Jeudi 5 Septembre 2013 ..... **5**

Vendredi 6 Septembre 2013 ..... **6**

Résumé des présentations scientifiques **7**

Présentation 1 : Aurélien OLICHON **7**

Présentation 2 : Anthony LEMARIE **8**

Présentation 3: Hélène AUTHIER **9**

Présentation 4 : Agnès COSTE **10**

Listes des participants **11**

Introduction

Nous organisons les **5 et 6 Septembre 2013**, le XVI ème **colloque** de l'association « EXON » à Toulouse. Ces journées ont pour but une **mise en commun de nos expériences pédagogiques et de recherche** dans le domaine de la biologie et des biotechnologies. Compte tenu de l'évolution croissante de ces disciplines et du développement des biothérapies, ces **réunions annuelles sont indispensables pour faciliter la coordination nationale** des programmes pédagogiques de Biologie au sein des Facultés des Sciences Pharmaceutiques.

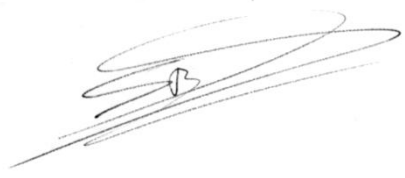
La première journée est consacrée principalement à des présentations scientifiques par des enseignants-chercheurs de notre composante.

Monsieur le Professeur Alexis Valentin, Professeur de Parasitologie, présentera **l'organisation scientifique de l'Université Paul Sabatier** et le rôle majeur de notre Université pour l'enseignement, la recherche (fondamentale et clinique) et les applications médicales des disciplines de Biologie à Toulouse. Des enseignants-chercheurs, récemment recrutés au sein de notre composante, **présenteront leur thématique de recherche** dans le domaine de la Biologie et des Biotechnologies. Un **prix de thèse d'exercice de Pharmacie et un prix de thèse de Sciences** seront décernés à des étudiants méritants formés, en partie, dans notre Faculté. A la fin de la journée, nous évoquerons **la mise en place de la PACES** et les **possibilités d'évolution des enseignements** dans les différentes Facultés de Pharmacie.

La deuxième journée est consacrée à des réflexions pédagogiques et organisationnelles de l'enseignement de nos disciplines. Nous évoquerons notamment l'enseignement de la Biologie Cellulaire et Moléculaire et des Biotechnologies au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse et la place de ces disciplines dans le programme de 4ème et 5ème année des trois filières (Officine, Industrie, Internat).

Nous sommes ravis de vous accueillir dans notre Faculté pour permettre des échanges amicaux et constructifs entre enseignants-chercheurs des disciplines de Biologie des différentes Facultés des Sciences Pharmaceutiques.





Dr. Isabelle Lajoie-Mazenc

Pr. Bruno Ségui

Sponsors et partenaires











Programme

Jeudi 5 Septembre 2013

11h00-12h00 : **Accueil des participants**

12h00- 14h00 : **Buffet des régions**

14h00- 14h10 : **Accueil par les organisateurs :**

- **Dr. Isabelle Lajoie-Mazenc**, Maître de conférences de Biochimie- Biotechnologie et de Biologie Cellulaire (UFR Pharmacie, Toulouse).
- **Pr. Bruno Ségui**, Professeur de Biologie Cellulaire (UFR Pharmacie, Toulouse).
- **Pr. Guylène Page**, Professeur de Biologie Cellulaire (UFR Médecine-Pharmacie de Poitiers), Présidente de l'association Exon.

14h10-14h30 : **Le mot de bienvenue du Pr. Christophe Pasquier**, Professeur de Microbiologie, Doyen de la Faculté (UFR Pharmacie, Toulouse).

14h30-15h00: **Présentation de l'organisation scientifique de l'Université Paul Sabatier. Pr. Alexis Valentin**, Professeur de Parasitologie (UFR Pharmacie, Toulouse), Président du Conseil Scientifique de l'Université Paul Sabatier, Toulouse III.

15h00-17h00_: **Présentations scientifiques** par des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse:

- 15h00- 15h20 : Production d'une banque universelle d'anticorps recombinants à simple domaine. **Dr. Aurélien Olichon**, Maître de conférences de Biochimie-Biologie moléculaire.
- 15h20- 15h40 : Les rayonnements ionisants favorisent la plasticité cellulaire des cellules de glioblastome vers un phénotype souche: une nouvelle voie de radiorésistance? **Dr. Anthony Lemarié**, Maître de conférences de Biochimie Clinique.

15h40-16h10 : Pause café

- 16h10-16h30 : Implication des récepteurs mannose et dectine-1 dans l'évolution d'une inflammation intestinale. **Dr. Hélène Authier**, Maître de conférences de Parasitologie.
- 16h30-16h50 : Rôle divergent des récepteurs lectine de type C du macrophage dans la modulation de la réponse de l'hôte vis-à-vis du parasite *Leishmania infantum*. **Dr. Agnès Coste**, Maître de conférences de Parasitologie.

16h50-17h00: Prix de thèse d'Exercice de Pharmacie et de thèse de Sciences

17h00-18h00: Aménagement de la réforme PACES dans les différentes Facultés **(table ronde animée par le Pr. Bruno Ségui).**

20h00: Dîner dans un restaurant du centre ville (Crowne Plaza)

Vendredi 6 Septembre 2013

9h00 : Assemblée Générale de l'association

- Nouvelles du CNU, CP CNU, Instances Nationales, CNI **(Pr. André Gorenflot)**
- Rapport moral et rapport financier (**Pr. Guylène Page)**

10h30-11h00 : Pause-café

11h00-11h30 : Enseignement de la Biologie Cellulaire et Moléculaire et des Biotechnologies au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse **(Dr. Isabelle Lajoie-Mazenc).**

11h30-12h00: Le programme de 4ème et 5ème année: Place de la biologie cellulaire dans les trois filières (Officine, Industrie, Internat) **(Pr. Guylène Page).**

12h00 : Clôture du colloque

12h30 : Déjeuner dans un restaurant de l'UPS (Upsidum)

14h30 : Visite guidée de la Salle des illustres, Mairie de Toulouse, Place du Capitole.

Résumé des présentations scientifiques

Présentation 1 : Aurélien OLICHON

Production d'une banque universelle d'anticorps recombinants à simple domaine.

Aurélien Olichon

1 - INSERM UMR 1037, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
2 - Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
E.mail: olichon.aurelien@claudiusregaud.fr

Les anticorps recombinants à simple domaine peuvent être isolés à partir du criblage de banques de domaines VH, ou VL de grande diversité. Ces anticorps minimalistes présentent l'avantage d'être manipulable par ingénierie moléculaire comme n'importe quel cDNA, et peuvent être modulable pour de nombreuses applications. En revanche, seule une minorité de ces anticorps possède des propriétés de solubilité et de stabilité dans un milieu réducteur, ce qui limite leur utilisation intracellulaire par expression directe dans cytosol en tant qu'intracorps. Dans le but de produire des intracorps permettant de cibler, de suivre ou d'inhiber des protéines intracellulaires, nous avons identifié un anticorps à simple domaine de forte stabilité puis constitué, par synthèse de gènes, une banque de très haute diversité en introduisant une variabilité rationnellement choisie pour chaque acide aminé des régions déterminantes de la complémentarité. Nous avons ensuite cloné cette banque dans un vecteur permettant de la cribler par phage display. Cette banque synthétique de près de 4 milliards de clones fonctionnels a ensuite été validée par la sélection d'anticorps contre un panel d'antigènes et par des approches permettant d'isoler des anticorps fonctionnant en Western blot, en ELISA, en immunofluorescence, en cytométrie de flux, mais surtout un certain nombre d'intracorps.

Présentation 2 : Anthony LEMARIE

Les rayonnements ionisants favorisent la plasticité cellulaire des cellules de glioblastome vers un phénotype souche : une nouvelle voie de radiorésistance?

Perrine Dahan[1], Judith Martinez Gala[1], Caroline Delmas[1,3], Sylvie Monferran[1,2], David Zentkowski[2], Vincent Lubrano[4,5], Christine Toulas[1,3], Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal[1,6], et **Anthony Lemarie**[1,2,*]

1 - INSERM UMR 1037, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
2 - Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
3 - Laboratoire d'Oncogénétique, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France
4 - INSERM UMR 825, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
5 - Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France
6 - Département de Radiothérapie et Oncologie, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France
** E-mail : lemarie.anthony@claudiusregaud.fr*

Les Glioblastomes (GBM) sont des tumeurs cérébrales hautement létales malgré un traitement conventionnel associant résection chirurgicale et radio-chimiothérapie. Au sein de ces tumeurs très hétérogènes, une sous-population de cellules au phénotype souche, fortement chimio- et radio-résistantes, apparait être impliquée dans la récidive quasi-systématique de ces tumeurs. Par ailleurs, de récentes études ont montré que les cellules tumorales différenciées pourraient avoir la capacité de se dédifférencier et d'acquérir un phénotype souche, un phénomène nommé plasticité, en réponse à des stress du microenvironnement tels que l'hypoxie.

Nous avons donc émis l'hypothèse que les cellules de GBM pourraient subir un processus de dédifférenciation similaire après traitement aux rayonnements ionisants (RI), contribuant ainsi à la récidive rapide de ces tumeurs après radiothérapie. Dans cette étude, nous montrons que l'exposition des cellules de GBM différenciées à des doses subtoxiques de RI potentialise l'acquisition à long terme de propriétés associées à l'état souche telles que la capacité à s'auto-renouveler et former des neurosphères *in vitro*, l'expression d'un large panel de marqueurs souches ainsi qu'un fort pouvoir tumorigène *in vivo* chez la souris athymique. Durant ce processus de plasticité radio-induite, nous avons aussi identifié la surexpression de la protéine anti-apoptotique Survivine et nous montrons que l'inhibition spécifique de son expression conduit au blocage de cette dédifférenciation en réponse aux RI.

En conclusion, ces résultats démontrent que l'irradiation pourrait réguler la plasticité des cellules de GBM par l'intermédiaire d'une voie dépendante de la Survivine. La compréhension des mécanismes biologiques impliqués pourrait contribuer à développer des stratégies thérapeutiques innovantes afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie dans ces tumeurs cérébrales particulièrement agressives.

Présentation 3: Hélène AUTHIER

Implication des récepteurs Dectine-1 et Mannose des macrophages dans les maladies inflammatoires digestives

Hélène AUTHIER

1- Service Microorganismes et Biodiversité, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier - Toulouse-III, 31062 Toulouse Cedex 9.

2- UMR 152 IRD-Université Paul Sabatier, Equipe: Polarisation des Macrophages & Récepteurs Nucléaires dans les Pathologies Inflammatoires et Infectieuses, CHU Rangueil, 1 avenue Jean Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse.

E.mail: helene.authier@univ-tlse3.fr

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) telles que la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn se caractérisent par l'inflammation d'une partie de la paroi digestive liée à une hyperactivité du système immunitaire entrainant des lésions destructrices. Les macrophages (Mϕ) intestinaux jouent un rôle important dans l'homéostasie du tube digestif et sont fortement recrutés lors d'une inflammation digestive. Ces cellules, en fonction de leur microenvironnement, présentent un large panel de polarisations caractérisées par l'expression de différents marqueurs de surface tels que les PRRs (Pattern Recognition Receptors). Récemment, certains de ces récepteurs ont été décrits comme étant des facteurs impliqués dans la pathogenèse des MICI. En effet, des études montrent que des patients atteints de MICI présentent une élévation de l'expression du récepteur Dectine-1 et une diminution du récepteur mannose (RM) à la surface de leurs Mϕ. Dans ce contexte, l'objectif de ce projet a été de définir l'implication de ces deux récepteurs dans le développement de la RCH. Nous montrons à partir d'un modèle de RCH expérimentale induite par l'administration de DSS chez des souris invalidées ou non pour le récepteur Dectine-1 spécifiquement au niveau des Mϕ (Mϕ-Dectine-$1^{-/-}$) que ce récepteur est un facteur de susceptibilité à la RCH. L'isolation spécifique des Mϕ de la muqueuse colique de ces 2 types de souris et leur caractérisation phénotypique suggèrent que la RCH induites par le DSS est associée au phénotype M2b des Mϕ sauvages et des Mϕ-Dectine-$1^{-/-}$. En effet, ces cellules expriment à la fois des marqueurs M1 (iNOS, CD16, CD64, 5LO, LTB4H) des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL1β, IL6), des marqueurs M2 (Ym1, Fizz1, RM, CD36, 12/15LO) et des cytokines anti-inflammatoires (IL10, TGFβ). Toutefois, nous observons une expression des marqueurs inflammatoires nettement plus marquée pour les Mϕ de souris sauvages que pour les Mϕ-Dectine-$1^{-/-}$. En revanche, nous démontrons que les souris déficientes pour le RM spécifiquement au niveau des Mϕ (Mϕ-$RM^{-/-}$) ont une inflammation colique plus importante que les souris sauvages, mettant ainsi en évidence ce récepteur comme facteur protecteur de la RCH. Nos premiers résultats suggèrent que le contexte inflammatoire colique exacerbé chez les souris Mϕ-$RM^{-/-}$ serait associé à une polarisation M1 des Mϕ. Il apparait donc une relation entre la polarisation des macrophages, l'expression de Dectine-1 et du RM et l'inflammation colique observée. Ces résultats démontrent l'importance de la polarisation des Mϕ et des récepteurs Dectine-1 et RM dans l'homéostasie intestinale et le devenir de la RCH.

Présentation 4 : **Agnès COSTE**

Rôle divergent des récepteurs lectine de type C dans la modulation de la réponse de l'hôte vis-à-vis de *Leishmania infantum* : implication dans la résistance et la sensibilité à l'infection

Agnès COSTE

1- Service Microorganismes et Biodiversité, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier - Toulouse-III, 31062 Toulouse Cedex 9.

2- UMR 152 IRD-Université Paul Sabatier, Equipe: Polarisation des Macrophages & Récepteurs Nucléaires dans les Pathologies Inflammatoires et Infectieuses, CHU Rangueil, 1 avenue Jean Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse.

Email: agnes.coste@cict.fr

La leishmaniose viscérale compte parmi les plus graves infections parasitaires mortelles au monde et constitue un problème de santé publique majeur en Amérique latine, en Asie, en Afrique et dans le sud de l'Europe. *Leishmania infantum*, le parasite responsable de la maladie, se réfugie et prolifère dans les macrophages. Ces cellules agissent alors comme des cellules effectrices primaires lors de l'infection en produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'interleukine-1β (IL-1β) et des médiateurs inflammatoires lipidiques comme le leucotriène B4 (LTB4). L'activation des mécanismes microbicides des macrophages lors de l'interaction *Leishmania*-macrophages est encore mal comprise.

Dans ce travail, nous montrons *in vivo* que la réponse des macrophages vis-à-vis de *Leishmania infantum* est caractérisée par un phénotype M2b-like associé à une surexpression de trois récepteurs lectine de type C (Dectine-1, Récepteur mannose et SIGNR3/DC-SIGN). Les récepteurs Dectine-1 et mannose interviennent dans l'entrée de *Leishmania* dans les macrophages et la production de ROS, d'IL-1β et de LTB4, facteurs essentiels dans l'élimination du parasite. Ces deux récepteurs activent les voies de signalisation Syk-P47phox et acide arachidonique-NADPH-oxydase nécessaires pour la production de ROS. Ils déclenchent aussi l'inflammasome, complexe protéique responsable de la production d'IL-1β. Inversement, SIGNR3/DC-SIGN participe à la phagocytose de *Leishmania* et favorise la prolifération du parasite en inhibant l'activité microbicide des macrophages *via* le blocage de l'axe LTB4-IL-1β. Ce travail qui a été confirmé dans des macrophages humains met en évidence le rôle divergent de ces récepteurs lectine de type C et des voies de signalisation qui leur sont associées dans la pathogenèse de la leishmaniose viscérale.

L'ensemble de ce travail suggère que les récepteurs lectine de type C pourraient constituer une cible de premier ordre pour le traitement et la prévention de la leishmaniose viscérale. Ainsi, la modulation de ces facteurs cellulaires et moléculaires pourrait permettre d'orienter l'interaction *Leishmania*-macrophage pour le bénéfice du patient.

Listes des participants

NOM	Prénom	Université	adresse mail
AUTHIER	Hélène	Toulouse	helene.authier@univ-tlse3.fr
BALESTRINO	Damien	Clermont	damien.balestrino@udamail.fr
BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Lille	kadiombo.bantubungi@inserm.fr
BENOIST	Hervé	Toulouse	Herve.Benoist@inserm.fr
BOHATIER	Jacques	Clermont	jacques.bohatier@udamail.fr
BUACHE	Emilie	Reims	buache@igbmc.fr
CAMBAR	Jean	Bordeaux	jean.cambar@u-bordeaux2.fr
CARON-HOUDE	Sandrine	Lille	sandrine.caron-houde@univ-lille2.fr
CHENIEUX	Jean-Claude	Tours	chenieux@univ-tours.fr
CLASTRE	Marc	Tours	marc.clastre@univ-tours.fr
COHEN	Pascale	lyon	pascale.cohen@univ-lyon1.fr
CORNILLOT	Emanuel	montpellier	emmanuel.cornillot@univ-montp1.fr
COSTE	Agnés	Toulouse	agnes.coste@cict.fr
COUDERC	Bettina	Toulouse	Couderc.Bettina@claudiusregaud.fr
CRECHE	Joel	Tours	joel.creche@univ-tours.fr
CUSSAC	Daniel	Toulouse	daniel.cussac@inserm.fr
DELBECQ	Stéphnae	montpellier	stephane.delbecq@univ-montp1.fr
DENOYELLE	Christophe	Caen	c.denoyelle@baclesse.fr
FAVOT-LAFORGE	Laure	Poitiers	laure.favot@univ-poitiers.fr
FAVRE	Gilles	Toulouse	Favre.Gilles@claudiusregaud.fr
GAUDUCHON	Pascal	Caen	p.gauduchon@baclesse.fr
GLEVAREC	Gaelle	Tours	gaelle.glevarec@univ-tours.fr
GORENFLOT	André	montpellier	andre.gorenflot@univ-montp1.fr
GUENOUNOU	Moncef	Reims	moncef.guenounou@univ-reims.fr
JEANNESSON	Pierre	Reims	pierre.jeannesson@univ-reims.fr
KILHOFFER HAIECH	Maire	Strasbourg	mckilhoffer@unistra.fr
L'ALZOU	béatrice	Bordeaux	beatrice.lazou@u-bordeaux2.fr
LAJOIE-MAZENC	Isabelle	Toulouse	lajoie.isabelle@claudiusregaud.fr
LAUNAY	Jean-Marie	Paris	jean-marie.launay@lrb.aphp.fr
LEMARIE	Anthony	Toulouse	Lemarie.Anthony@claudiusregaud.fr
MONFERRAN	Sylvie	Toulouse	monferran.sylvie@claudiusregaud.fr
MORJANI	Hamid	Reims	hamid.morjani@univ-reim.fr
MOUBRI-MENAGE	Karina	Montpellier	karina.moubri-menage@univ-montp1.fr
NICOD	Laurence	Besançon	laurence.nicod@unvi-fcomte.fr
OLICHON	aurelien	Toulouse	Olichon.Aurelien@claudiusregaud.fr
OUDIN	Audrey	Tours	audrey.oudin@univ-tours.fr
PAGE	Guylène	Poitiers	guylene.page@univ-poitiers.fr
PASQUIER	Christophe	Toulouse	pasquier.c@chu-toulouse.fr
PILON	Antoine	Chatenay-malabry	antoine.pilon@u-psud.fr
PORTHE	Gilberte	Toulouse	gilberte.porthe@wanadoo.fr
REIGNER-TRUSSARDI	Aurelie	Reims	aurelie.trussardi@univ-reims.fr
SEGUI	Bruno	Toulouse	bruno.segui@inserm.fr
SIÉ	Pierre	Toulouse	sie.p@chu-toulouse.fr
TERRISSE	A-domminique	Toulouse	anne-dominique.terrisse@inserm.fr
THOREAU	Vincent	Poitiers	vincent.thoreau@univ-poitiers.fr
TRENTESAUX	Chantal	Reims	chantal.trentesaux@univ-reims.fr
VALENTIN	Alexis	Toulouse	alexis.valentin@univ-tlse3.fr