

Formation doctorants : de la molécule au patient

L'objectif de ce module est de comprendre les différents processus qui partent de la découverte de nouvelles molécules pour arriver jusqu'à des dispositifs médicaux.

Modalités

Pré-requis : Avoir des connaissances de base sur le fonctionnement d'une cellule.

Les supports seront en anglais.

1. Biomolécules et innovation.

Bérangère Avalle Bihan (3h)

La diversité moléculaire peut être naturelle comme c'est le cas de la diversité produite par le système immunitaire, avec l'expression d'anticorps ou de récepteurs spécifiques et elle peut être également synthétique, avec la fabrication de banques combinatoires de biomolécules comme les peptides, les protéines voire même les oligonucléotides. De façon transversale, il est également possible de générer une diversité *in silico*, grâce à des outils de bioinformatique en développant des algorithmes qui permettent d'imaginer les structures moléculaires qui sont susceptibles de répondre à nos besoins.

Les banques sont utilisées pour différents objectifs. Elles peuvent être une source d'études fondamentales ou un réservoir de nouvelles biomolécules valorisables dans différents domaines.

Le cours s'articulera de la façon suivante :

- Présentation des différentes possibilités de conception et élaboration de diversité moléculaire.
- Présentation des technologies de display au service de l'innovation moléculaire.
- Exemple de découverte d'une molécule au potentiel thérapeutique
- Applications

2. Exploitation de molécules bioactives naturelles : de l'extraction aux applications dans le domaine agroalimentaire.

Mirian Kubo (2h)

De nombreuses plantes sont connues pour être des sources naturelles de composés ayant une activité biologique, comme les herbes, les épices, les graines, les fruits et les légumes. L'intérêt pour ces composants naturels n'est pas seulement dû à leur valeur biologique, mais aussi à leur impact économique, car la plupart d'entre eux peuvent être extraits de coproduits alimentaires et d'espèces végétales peu exploitées.

Ce cours donne un aperçu sur les molécules bioactives naturelles : leurs sources, les méthodes d'extraction et leur activité biologique. En outre, des exemples d'applications dans le domaine alimentaire sont également abordés.

- Extraction des molécules : sources ; techniques d'extraction conventionnelles et non conventionnelles.

- Activité biologique : activités antimicrobiennes et antioxydantes ; méthodes d'évaluation *in vitro* et *in vivo* ; études toxicologiques et de cytotoxicité ; mode d'action ; relation avec la santé humaine.
- Applications : conservateurs alimentaires ; additifs alimentaires ; aliments fonctionnels.

3. Modélisation de l'interaction entre petites molécules et leur cible protéique

Irene Maffucci (3h)

Les protéines sont responsables de la plupart des fonctions cellulaires, par conséquent la modulation (souvent l'inhibition) de leur activité a un fort intérêt thérapeutique. L'inhibition d'une protéine d'intérêt peut être atteinte grâce à l'interaction entre cette dernière et une petite molécule capable de se lier de façon spécifique à une région clé pour l'activité protéique. Le processus pour la détermination ou conception de cette petite molécule peut être très long et nécessite le criblage de plusieurs milliers de molécules. Pour rendre la tâche plus rapide et efficace, il est possible d'exploiter des méthodes *in silico*, par exemple le docking. Cette approche permet de cribler un nombre de molécules en un temps limité, mais aussi elle peut donner des détails moléculaires de l'interaction entre la protéine cible et les molécules retenues. Ce cours s'articulera de la façon suivante :

- Présentation des algorithmes de docking pour la recherche des poses et le score ;
- Présentation des différentes étapes d'un protocole de docking : préparation des structures, docking, analyse des résultats ;
- Présentation des différentes méthodes de docking en fonction du modèle à reproduire (clé-serrure, ajustement induit, ensemble conformationnel) ;
- Présentation des possibles applications ;
- Prise en main du logiciel Autodock (exemple pratique)

4. Exploitation des biomolécules pour la mise en place de Diagnostic. Cas d'étude : le Diagnostic de la maladie de Lyme

Séverine Padiolleau (3h)

La borreliose de Lyme est une maladie vectorielle transmise par une morsure de tique infectée par des bactéries du genre *Borrelia*. Il s'agit d'une pathologie multisystémique induisant différents symptômes. Elle fait l'objet de nombreux débats et controverses en raison des limites liées au diagnostic actuel. Si la présence d'un érythème migrant est une caractéristique spécifique et sans équivoque, celui-ci n'est pas systématique et son absence est de ce fait à l'origine d'incertitudes quant au diagnostic de la maladie. Il existe des limitations associées aux méthodes diagnostiques actuellement disponibles en termes de sensibilité, de fiabilité ou de réactivité croisée. Les tests sérologiques actuels sont donc susceptibles de délivrer des résultats faussement positifs ou faussement négatifs.

Le cours s'articulera de la façon suivante :

- Présentation de la problématique actuelle sur le diagnostic de la maladie de Lyme : agents pathogènes incriminés, épidémiologie, notion de cryptoinfection, notion d'échappement immunitaire.
- Présentation des tests actuellement agréés, leurs principes et leurs limitations.
- Présentation des techniques alternatives, les solutions apportées, les avantages et limitations identifiés, les perspectives d'évolution.
- Conclusion sur les approches biotechnologiques développées au laboratoire dans le cadre de l'exploitation de la diversité moléculaire et leurs potentielles applications pour la mise en œuvre d'un test diagnostique fiable.

5. Microfluidique pour applications en biochimie et en culture cellulaire

Anne Le Goff (3h)

L'évaluation expérimentale des performances de molécules d'intérêt nécessite la réalisation en parallèle d'un grand nombre d'expériences impliquant potentiellement de coûteux réactifs. Pour accélérer le processus et en limiter les coûts il peut être avantageux de miniaturiser ces essais, qui ont pour la plupart lieu en milieu liquide, et d'avoir recours à la microfluidique.

- Enjeux scientifiques de la miniaturisation d'expériences en milieu liquide.
- Présentation de la microfluidique digitale : aspects technologiques de la production et l'analyse d'émulsions ; applications à des expériences de criblage ; expériences sur cellule unique.
- Présentation de différentes applications de la microfluidique pour la culture cellulaire.
- Organes sur puce : définitions, problématique et enjeux technologiques.

6. Biomatériaux et ingénierie tissulaire

Timothée Baudequin (3h)

Les progrès de la culture cellulaire *in vitro* ont permis progressivement l'apparition d'un nouveau champ disciplinaire à l'interface entre biologie, mécanique et science des matériaux : l'ingénierie tissulaire. Celle-ci vise à développer des tissus biologiques organisés, vivants mais reconstruits artificiellement, pour satisfaire des objectifs variés (substituts implantables, modèles alternatifs à l'expérimentation animale...).

- Une brève histoire de la culture cellulaire
- De la culture 2D vers l'ingénierie tissulaire
- Objectifs et piliers de l'ingénierie tissulaire (cellules, biomatériaux et microenvironnement)
- Exemples d'application : première étude de cas appliquée à l'os ; définition sur cet exemple des piliers cellules / biomatériaux / environnement ; exemples pour d'autres tissus
- Vers la reconstruction des interfaces
- Et en pratique ? Aperçu des techniques et visite d'une plateforme.

7. Du laboratoire au patient

Julie Follet (3h)

Ce cours vise à donner un aperçu des étapes qui séparent la mise en évidence, dans un laboratoire académique, de propriétés d'intérêt d'une molécule ou d'un biomatériau et sa mise sur le marché en tant que médicament et/ou dispositif médical (DM).

Seront ainsi présentés 2 grands parcours, du préclinique à la surveillance post-commercialisation (TRL 4/5 -> 9 + pharmaco/matéριο-vigilance) :

1. Parcours médicaments

- Parcours « classique » : exemple des anticorps monoclonaux ou/et des inhibiteurs de la tyrosine kinase
- Cas des biosimilaires
- Cas des Médicaments de thérapie innovante

2. Parcours dispositif médical :

- Biomatériaux
- DM Implantable Actif : exemple de la pompe à insuline
- DM de Diagnostic In Vitro :
 - Focus sur les Dispositifs Médicaux Numériques
 - Avancées des « Omics »

Y seront positionnés :

- Les références légales, réglementaires et normatives afférentes (lesquelles et pourquoi)
- Les acteurs impliqués (ANSM/HAS/EMA/ANS/ANSSI...)

Seront également abordées les stratégies d'accélération du développement et de mise sur le marché des innovations :

- Virtualisation et la numérisation des essais cliniques, étape par étape (identification de profils patients, gestion des files actives, recrutements, mise en œuvre et suivi dématérialisés, analyse des données, croisement avec d'autres bases...)
- Dispositifs d'accès précoce / compassionnel.