

LE MOT DU PRESIDENT



Le CSM devient Centre Collaborateur de l'OMS

Les travaux menés récemment par l'OMS ont montré que près d'un quart de la charge mondiale de morbidité est imputable à des facteurs de risque environnementaux. Ceux-ci agissent sur les maladies transmissibles et de plus en plus souvent sur les maladies non transmissibles (maladies vasculaires, cancers...).

Malgré l'accumulation d'éléments probants qui attestent des effets des facteurs de risque environnementaux sur la santé, l'action politique et l'investissement engagés pour relever ces défis ne sont toujours pas à la hauteur des besoins. Seuls 3% des investissements dans la santé dans les pays développés sont destinés à la prévention, 97% des dépenses d'investissement allant aux traitements. En conséquence, le coût des soins augmente dans le monde entier.

Toutefois, les possibilités d'agir existent et les objectifs sont clairement établis.

Le 2 août 2015, 193 pays, dont Monaco, ont approuvé 17 Objectifs de Développement Durable (ODD, "Sustainable Development Goals" - SDGs) à l'Organisation des Nations Unies avec pour but un développement international harmonieux.



Mme Suzanna Jakob, Directeur Europe de l'OMS, remettant l'attestation officielle au Pr Rampal, Président du Conseil d'Administration du CSM

Au sein de ces objectifs :

L'ODD N° 3 : "La Santé", dispose d'une place à part, puisque le droit à la santé implique à des degrés divers tous les autres objectifs. La désignation par l'OMS du Département de Biologie Médicale du Centre Scientifique de Monaco comme "Centre Collaborateur de l'OMS pour la Santé et le Développement durable" s'inscrit dans la stratégie Santé dictée par ces ODD.

En désignant le CSM comme "Centre Collaborateur", l'OMS a pris en compte l'action innovante de notre établissement qui a organisé le "Passeport Santé Environnement". Cette formation en ligne réservée aux lycéens de la Principauté rejoint l'ODD N° 4 : "Veiller à ce que tous les élèves acquièrent les connaissances nécessaires pour promouvoir le développement durable".

Le mandat donné par l'OMS à notre nouveau Centre Collaborateur s'inscrit également dans l'ODD N° 14 : "Vie aquatique", puisque la mission du CSM va être "d'évaluer l'impact des Océans sur la Santé". Dans ce domaine le CSM va prochainement initier une recherche sur les effets du réchauffement climatique sur les modifications du microbiote océanique.

Rejoignant les Départements de Biologie Marine et Polaire, le Département de Biologie Médicale du CSM affiche donc désormais une forte implication environnementale, les trois Départements du CSM affirment ainsi la lisibilité de cette stratégie soutenue par le Gouvernement Princier et souhaitée par le Souverain.

Drs C. Ferrier-Pagès, L. Ezzat et R. Grover



© E. Béraud (CSM)

SOUTENANCES DE THESE

Ce semestre a été riche puisque deux doctorantes du Département de Biologie Marine ont soutenu leur thèse devant un jury international.

Nos deux étudiantes ont obtenu le grade de Docteur es Sciences de l'Université de Paris VI - Pierre et Marie Curie, avec la mention très honorable et les félicitations du jury, ce qui représente la plus haute distinction pouvant être obtenue.

La première thèse, "Effets de la disponibilité en sels nutritifs sur la réponse physiologique des coraux tropicaux dans le contexte du changement climatique" a été soutenue le 22 septembre par **Mme Leïla EZZAT**, doctorante en Écophysiologie corallienne. Parmi les nombreux résultats obtenus, ce travail démontre que l'apport d'azote sous forme d'ammonium a un effet très bénéfique sur la croissance des coraux et leur résistance à un stress environnemental.



La seconde thèse, "Approches physiologique et moléculaire de la calcification chez le corail rouge de Méditerranée *Corallium rubrum*" a été soutenue le 14 décembre par **Mme Carine LE GOFF**, doctorante en Physiologie corallienne. Ce travail, comparatif, a permis d'identifier des mécanismes communs et spécifiques à une espèce donnée qui président à l'élaboration d'un squelette.

Drs S. Tambutté, C. Le Goff et P. Ganot



© E. Béraud (CSM)



© A. Dias Mota (CSM)

FORUM DU CSM

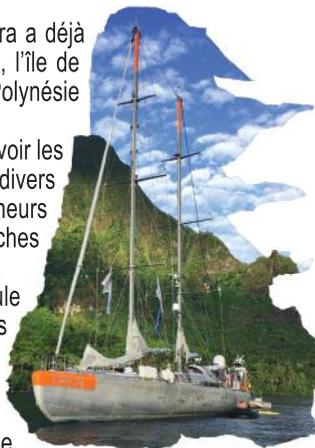
Les recherches développées au CSM sont variées, et pour faciliter les interactions entre les chercheurs des différentes équipes et départements, une journée de conférences devant l'ensemble du personnel et des membres du Comité de Perfectionnement a été organisée. Pour cette 1^{ère} édition, onze chercheurs / post-doctorants du CSM ont présenté leurs travaux le 19 octobre à l'Auditorium Rainier III de Monaco.

Invité spécial, le **Dr Laurent Meijer**, biologiste marin de renommée mondiale, directeur de sa start-up de Biotechnologie, Manros Therapeutics, a présenté comment ses travaux fondamentaux sur la biologie de l'oursin l'ont amené à mettre au point des médicaments contre le cancer ou la mucoviscidose.

L'EXPEDITION TARA CONTINUE

5 mois et 22.000 km après son départ de Lorient, le Tara a déjà visité de nombreux récifs coralliens : Panama, Malpello, l'île de Pâques, les Gambiers pour atteindre l'île de Moorea en Polynésie française au début d'octobre dernier.

L'heure de faire un premier bilan de l'expédition et de prévoir les travaux pour l'année à venir. Une réunion regroupant les divers responsables de programmes, dont plusieurs chercheurs du CSM, s'est tenue au CRILOBE (Centre de Recherches Insulaires et Observatoire de l'Environnement) à Moorea. Les responsables politiques locaux, entourés d'une foule importante, d'écoliers tahitiens et de danseurs polynésiens ont accueilli le Tara à son arrivée à Papeete. Le séjour a été ponctué par des conférences grand publics, des visites organisées du bateau pour le public et les scolaires avant le départ vers de nouveaux atolls éloignés tels que l'île de Cook, Samoa... pour atteindre le Japon en février 2017.



© D. Allemand (CSM)



PARTENARIAT CSM / LABORATOIRE ROCHE

L'équipe de Biologie Médicale "Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées" vient d'obtenir un financement de l'entreprise pharmaceutique suisse Roche qui permettra d'étudier les mécanismes de résistance développés par les tumeurs du sein suite au traitement effectué par de nouvelles molécules.

Le saviez-vous ? 2016 : l'année noire des coraux

Les récifs coralliens du monde ont subi en 2016 le plus grand phénomène de blanchissement jamais connu. Sur certaine zone de la Grande Barrière de Corail les chercheurs australiens ont mesurés jusqu'à 90% de mortalité de coraux. Les professionnels du tourisme estiment que cela pourrait leur faire perdre 174.000 touristes/an, soit près de 800 millions € !



LE CSM EXPERT AU GIEC

Le Dr N. Hilmi, chercheur en économie environnementale au CSM, a été sélectionnée par le GIEC comme seule experte à représenter la Principauté à la Réunion de cadrage à Monaco du Rapport Spécial sur le Changement Climatique et les Océans et la Cryosphère du GIEC (Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat) qui s'est tenue du 6 au 9 septembre dernier. En effet, à l'initiative de S.A.S. le Prince Albert II de Monaco, Sa Fondation avait saisi le GIEC en février 2015 afin que celui-ci produise un Rapport Spécial sur l'Océan. Ainsi, lors de sa 43^{ème} session de travail à Nairobi en avril 2016, le GIEC avait approuvé l'établissement d'un rapport dédié aux interactions entre le climat, l'océan et la cryosphère.



FOCUS SUR L'EQUIPE DU LIA BAHN DU DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MEDICALE

Le Laboratoire International Associé "Biothérapies Appliquées aux Handicaps Neuromusculaires" regroupe des équipes appartenant au Centre Scientifique de Monaco et à l'Université de Versailles. Il développe des programmes de recherche dédiés à la conception et au développement de nouvelles approches thérapeutiques fondées sur des méthodes de transfert de gènes et/ou de modulation de l'épissage des ARN messagers. Ces approches sont destinées à traiter des maladies génétiques, en particulier celles affectant le système neuromusculaire.

De gauche à droite et de haut en bas :
Dr L. Garcia, M. C. Beley, Dr A. Goyenville, Dr R. Benchaouir,
Dr A. Avril, Mme G. Griffith, M. P-O. Buclez et Dr V. Robin



© LIA BAHN

DES BIOTHERAPIES INNOVANTES POUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Les maladies neuromusculaires d'origine génétique sont définies par un défaut de commande du muscle ou par une destruction du tissu musculaire. La plus emblématique d'entre elles, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), est causée par des mutations qui affectent le gène codant pour la dystrophine, une protéine indispensable au bon fonctionnement des cellules musculaires. Cette myopathie particulièrement sévère et très invalidante ne bénéficie encore d'aucun traitement satisfaisant. Les progrès récents dans le domaine des biotechnologies ont récemment ouvert la perspective de nouvelles thérapies spécifiques de "chirurgie de l'ARN" ou d'édition génomique permettant de restaurer la production de protéines normales.

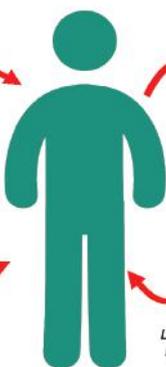
La thérapie génique est une stratégie de transfert de gène, consistant à faire pénétrer des gènes "médicaments" dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie.

THERAPIE GENIQUE IN VIVO

THERAPIE GENIQUE EX VIVO

Des vecteurs de nature virale acheminent des gènes thérapeutiques au sein du patient

Des molécules analogues synthétiques de l'ADN sont directement injectées chez le patient par voie intraveineuse



Des cellules spécifiques sont prélevées chez le patient

Les cellules sont cultivées à l'extérieur et génétiquement corrigées par des vecteurs portant le gène thérapeutique

Les cellules corrigées sont reinjectées chez le patient

TRICYCLO-DNA, UNE NOUVELLE GENERATION D'ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES SYNTHETIQUES POUR LES APPROCHES DE MODULATION D'EPISSAGE

Dans ce domaine, nous avons démontré la supériorité de nouveaux types d'analogues nucléotidiques synthétiques, les tricyclo-DNA (ASO-tcDNA). Ils sont distribués efficacement à l'ensemble de la musculature squelettique après administration intraveineuse. L'équipe a mis en évidence une restauration de la dystrophine chez des souris modèles de DMD, traitées avec ces tcDNA, ainsi qu'une amélioration significative des fonctions musculaires, respiratoires, cardiaques et cognitives. L'ensemble de ces résultats démontre le potentiel thérapeutique de cette approche pour les futures évaluations cliniques.

CONCEPTION D'UNE PLATEFORME DE TRANSFERT DE GENE

Les vecteurs viraux de type AAV présentent un fort potentiel pour le transfert de gènes dédiés à la réhabilitation de l'expression de la dystrophine dans le système neuromusculaire. Notre équipe développe de nouvelles technologies de production et de purification de ces vecteurs afin d'initier des essais précliniques chez des modèles animaux atteints de DMD.



UN POINT SUR DEUX APPAREILS SPECIFIQUES DU CSM

La purification de molécules est une étape cruciale en biotechnologie. Elle nécessite de réduire des grands volumes de solutions en concentrant le produit d'intérêt à des niveaux plus facilement exploitables pour les étapes ultérieures de purification.

SYSTEME AUTOMATISE DE FILTRATION A FLUX TANGENTIEL



© Spectrumlabs

La filtration à flux tangentiel est une technique qui permet de filtrer des solutions en utilisant des membranes disposées perpendiculairement au flux généré lui-même par une pompe péristaltique. Contrairement à la filtration dite "frontale", très majoritairement utilisée dans les laboratoires de recherche, le flux tangentiel réduit considérablement le risque de colmatage des membranes de filtration.

SYSTEME AUTOMATISE DE CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE TYPE FPLC

La chromatographie en phase liquide est une technique très utilisée pour la purification de produits chimiques ou biologiques. Les stratégies de purification font souvent appel à diverses méthodes complémentaires dont l'efficacité se quantifie en termes de rendements et de qualité du produit final. Généralement une phase liquide, contenant le produit d'intérêt, traverse une phase dite stationnaire (contenue dans une colonne) composée de billes qui portent des éléments capables de retenir plus ou moins spécifiquement le produit. Cette capacité de rétention peut utiliser des molécules présentant une affinité spécifique avec le produit ou des pores capables de retarder le produit d'intérêt au cours de sa traversée le long de la phase stationnaire.



© Cellfishsciences

Les Publications des Départements

BIOLOGIE MARINE
BIOLOGIE MEDICALE
BIOLOGIE POLAIRE

FOCUS SUR QUELQUES PUBLICATIONS DU 2^{ème} Semestre 2016



Nos équipes publient de nombreux articles dans les meilleurs journaux scientifiques internationaux (**plus d'une quarantaine/ an**). Voici quelques articles caractéristiques publiés durant ces **six derniers mois** par chacune des 9 équipes du CSM. En tapant dans votre navigateur l'adresse <http://dx.doi.org/> suivie du DOI, vous serez automatiquement dirigés vers l'article sur la page Web de son éditeur.

Oncotarget
doi: 10.18632/oncotarget.13942



Targeting the pro-angiogenic forms of VEGF or inhibiting their expression as anti-cancer strategies

Cet article décrit différentes approches permettant d'inhiber l'action de l'un des acteurs majeurs des processus de vascularisation tumorale, le "Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)" et l'identification d'un nouveau marqueur pronostique de l'agressivité de tumeurs du rein. Une des approches consiste en une immunisation prophylactique contre le VEGF : après injection de cellules tumorales très agressives (mélanomes et cancers du rein), des souris immunisées contre le VEGF développent toujours des tumeurs mais avec une latence plus grande. Cet article pose donc les bases d'un nouveau traitement préventif anti cancer.

Fisheries in the Pacific: the Challenges of Governance and Sustainability



Socio-economic significance of fisheries in the Small Island Developing States (SIDS): Natural heritage or commodity?

Cette étude questionne si les pêches doivent être considérées comme des marchandises économiques ou quelque chose de plus large que nous pourrions appeler "patrimoine naturel". Dans la tradition océanienne, il n'y a jamais eu de contradiction entre le poisson comme marchandise (ou objet d'échange) et le poisson comme patrimoine culturel et naturel. Ce qui a changé au XX^e siècle, c'est que les poissons du Pacifique ont acquis une importance économique bien au-delà de cette région, changeant leur pertinence économique à la fois en termes d'échelle devenue mondiale et d'intensité.

Blood
doi: 10.1182/blood-2016-10-745711



Sickle cell disease: "An international survey of the results of HLA identical sibling hematopoietic stem cell transplantation"

Cet article fait le point sur les indications et les résultats des greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur HLA identique chez les patients atteints de Drépanocytose. Notre équipe a collecté et analysé les informations sur 1000 patients greffés auprès de plusieurs centres de greffe ou de transplantation de cellules souches issues du sang de cordon ombilical. Les résultats montrent que ces greffes ont pu guérir 95% des patients. Ces résultats confortent l'utilisation de ce traitement dans les pays développés mais aussi dans les pays en développement comme l'Afrique où la maladie est fréquente.

Behavioral Ecology
doi: 10.1093/behecol/arr146



Individual parameters shape foraging activity in breeding king penguins.

La condition physique des individus au sein d'une population dépend en partie des tactiques individuelles de recherche de nourriture. Les espèces prédatrices à longue durée de vie, tel le manchot royal, *Aptenodytes patagonicus*, doivent faire face à de fortes contraintes environnementales dans lesquelles ces stratégies jouent un rôle important. En suivant l'effort de recherche de nourriture de 262 individus, marqués à l'aide de puces RFID, nous montrons pour la 1^{ère} fois que cet effort est contrôlé par un jeu complexe de paramètres, propres aux individus et fonction du stade de reproduction, de la disponibilité et de l'abondance des proies.

Le microbiote Intestinal



Saccharomyces boulardii CNCMI-745

Les probiotiques sont définis comme des microorganismes vivants qui, administrés dans des quantités adéquates, exercent un effet bénéfique sur l'hôte. La plupart sont des bactéries dont les plus connues sont des souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Parmi ces probiotiques, *Saccharomyces boulardii*, classée comme médicament, n'est pas une bactérie mais une levure. Ce chapitre présente les études cliniques et expérimentales menées avec la levure *S. boulardii* de la souche de référence CNCM I-745. Cette souche est la première levure identifiée qui a été étudiée pour son utilisation en tant que probiotique en médecine humaine.

Plos One
doi: 10.1371/journal.pone.0160368



Carbonic anhydrases in cnidarians: novel perspectives from the Octocorallian *Corallium rubrum*

La biominéralisation désigne l'élaboration de structures minéralisées par les organismes vivants. Chez l'homme le squelette de phosphate de calcium est un exemple et dans le milieu marin ce sont les structures en carbonate de calcium qui prédominent, telles que le squelette des coraux. Existe-t-il une boîte à outils commune aux différents organismes biominéralisateurs ? L'article montre, par une approche moléculaire réalisée sur le corail rouge de Méditerranée, que des enzymes, les anhydrases carboniques, font partie de cette boîte à outils. Ces enzymes jouent un rôle clef en accélérant les vitesses des réactions permettant de fournir du carbone inorganique nécessaire à la biominéralisation.

Journal of Neuromuscular Diseases
doi: 10.3233/JND-160146



Therapeutic potential of Tricyclo-DNA antisense oligonucleotides

Cet article de synthèse résume les avancées récentes dans le développement des outils moléculaires utilisés dans les stratégies thérapeutiques antisens. Ces approches sont utilisées de longue date par l'équipe du LIA-BAHN pour évaluer leur potentialité à corriger les mutations responsables de certaines maladies neuromusculaires d'origine génétique. La Dystrophie Musculaire de Duchenne reste la pathologie type pour laquelle de grands efforts et de grandes avancées scientifiques et technologiques permettent d'envisager des essais cliniques innovants dans un avenir proche.

Scientific Reports
doi: 10.1038/srep27277



Spirochaetes dominate the microbial community associated with the red coral *Corallium rubrum* on a broad geographic scale

Cette étude décrit pour la première fois la présence au sein du corail rouge de Méditerranée, *Corallium rubrum*, de nombreuses bactéries Spirochètes. Cette association non pathogène est originale car les coraux sont souvent associés à d'autres types de bactéries. Les Spirochètes sont généralement connus pour vivre en symbiose avec les termites et les vaches et certains sont à l'origine de pathologie comme la maladie de Lyme. L'abondance de Spirochètes et la stabilité spatiale de cette association suggère que ces bactéries jouent un rôle clé dans le métabolisme du corail rouge.

Cancer Research
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3376



Genetic Disruption of the Multifunctional CD98/LAT1 Complex Demonstrates the Key Role of Essential Amino Acid Transport in the Control of mTORC1 and Tumor Growth

Afin de permettre leur croissance, les cellules tumorales nécessitent d'importantes quantités de nutriments. Dans ce but, les tumeurs optimisent leurs apports nutritifs en utilisant différents systèmes d'absorption d'acides aminés. Cet article démontre que l'inhibition génétique ou pharmacologique du transporteur d'acides aminés LAT1 représente une stratégie anti-tumorale prometteuse pour le traitement de 4 types de cancers (Colon, poumon, rein, pancréas). Cette découverte a permis de confirmer et d'optimiser l'efficacité d'une nouvelle molécule inhibitrice de LAT1 (JPH203) actuellement en phase d'étude clinique.

Directeur de publication : D. Allemand (CSM)

Photographies : Peironnel du CSM / Fotolia / M. Vitail / LIA-BAHN / Spectrumbiols / Gelifesciences

Conception graphique : A. Dias Mota (CSM)