

APEMM

Assemblée Générale du 18 juin 2014

Rapport Moral 2013/2014

Monsieur le Président,

Mesdames et Messieurs les membres du Bureau,

Mesdames et Messieurs les membres du Conseil,

Les équipes de l'Institut Cochin, cette année encore, ont pu bénéficier de la gestion de certains de leurs fonds par l'APEMM, ce qui leur a permis de financer : (i) tout ou partie de l'équipement et du fonctionnement nécessaires à leur projet de recherche; (ii) des bourses ou allocations de recherche pour des périodes temporaires, notamment en transition vers un financement contractuel ou pérenne.

La gestion souple et rigoureuse de l'APEMM est particulièrement appréciée des équipes, notamment dans le contexte actuel des subventions qui limitent désormais l'éligibilité d'achat ou de réparation de certains matériels pourtant indispensables au bon déroulement de leurs projets.

Au cours de cette mandature les axes développés ont tous trait à la santé humaine et on été soutenus par des associations caritatives (AFEF, Société francophone du diabète) ou des sociétés privées (Novartis). Ces fonds sont obtenus par des équipes de l'Institut, des consortiums ou par des plateaux technologiques, dont le caractère innovant est indispensable à la compétitivité scientifique des équipes de l'Institut Cochin.

Voici quelques unes des réalisations rendues possibles grâce à la gestion des financements par l'APEMM

Maladies Métaboliques

Anne LOMBES, médecin généticien étudie de longue date les pathologies mitochondriales, comme l'indique l'intitulé de son équipe « physiopathologie

cellulaire et moléculaire des maladies mitochondriales ». L'expression de ces maladies est extrêmement hétérogène. Parmi celles-ci, les mutations hétérozygotes du gène OPA1 (*Optic Atrophy 1*) induisent une atrophie optique dominante. L'équipe a pu montrer que les fibroblastes de patients présentaient un déficit partiel de l'activité d'un des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les résultats obtenus laissent suggérer un rôle d'OPA1 dans la structure ou la stabilité de cette chaîne respiratoire. Par ailleurs, l'équipe a identifié des mutations des gènes MT-ATP6/8 chez des patients présentant des accès de paralysie et une neuro-dégénérescence lente des motoneurones. A partir d'un patient, ce sont cinq familles supplémentaires qui ont été identifiées avec des mutations identiques ou similaires des gènes MT-ATP6/8. Cette découverte élargit le champ clinique des anomalies des oxydations phosphorylantes mitochondriales. Les résultats ont été publiés dans la revue *Neurology* en 2013.

Benoît VIOLLET et son groupe cherchent à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour l'obésité et les maladies qui lui sont associées, en particulier le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline. Dans ce but, l'équipe tente de mieux comprendre le rôle de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), senseur énergétique jouant un rôle important dans le contrôle du métabolisme énergétique cellulaire, et permettant de moduler la réponse inflammatoire des macrophages dans les processus d'adaptation métabolique. Il est désormais reconnu que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui se caractérise par une infiltration massive de macrophages pro-inflammatoires au niveau du tissu adipeux. L'équipe a obtenu un financement de la *société francophone du diabète*, dont la gestion a été confiée à l'APEMM, et qui lui a permis de mettre en évidence un rôle essentiel de ce senseur énergétique dans le contrôle du statut inflammatoire du macrophage. Un article est déjà issu de ce travail publié dans la prestigieuse revue *Cell Metabolism* en 2013, en collaboration avec une autre équipe de l'institut Cochin. Ainsi, de nouvelles pistes thérapeutiques peuvent s'ouvrir pour cette maladie qui constitue désormais un problème majeur de santé publique touchant près d'1/3 des jeunes.

Une autre équipe, celle de **Chantal DESDOUETS** s'est intéressée à une des conséquences de cette maladie métabolique sur le foie, la stéatose. Bien que souvent asymptomatique, cette accumulation de triglycérides dans les cellules

hépatiques peut entraîner une réponse inflammatoire appelée stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui favorise l'apparition d'une cirrhose et dans certains cas le développement d'un cancer du foie ou hépatocarcinome. Le foie est un organe quiescent qui est normalement constitué d'hépatocytes tétraploïdes (4 jeux de chromosome : 4n). Les travaux récents de ce groupe, qui ont été financés par l'Association Française des Etudes sur le Foie (AFEF), montrent que le développement d'une stéatose hépatique est associé à une altération de cette ploïdie hépatocytaire avec une amplification significative d'un contingent hautement polyploïde ($\geq 8n$) dans le tissu stéatosique à la fois dans des modèles de souris et chez l'homme. Ces hépatocytes polyploïdes sont issus d'un cycle de division particulier dit d'endoréplication (absence de mitose) suite à l'activation de la voie ATR/p53/p21, qui est un point de contrôle des dommages à l'ADN. Il semble que le stress oxydatif soit responsable de la mise en place des cycles d'endoréplication, provoquant cette polyploïdisation pathologique du tissu hépatique stéatosique. Ces travaux sont actuellement soumis pour publication.

Dans le même cadre pathologique, le groupe d'**Hélène GILGENKRANTZ** a tenté d'identifier les mécanismes moléculaires responsables du défaut de régénération hépatique du foie stéatosique. Ce dernier a ainsi pu achever les études engagées l'an passé, grâce à un financement de l'AFEF, en démontrant l'implication de la voie de signalisation GH/EGFR (Hormone de croissance/Epidermal Growth Factor) dans ce défaut. Ouvrant vers des perspectives thérapeutiques potentielles, il démontre que l'administration d'hormone de croissance permet de restaurer partiellement le défaut de régénération du foie chez les animaux obèses. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Endocrinology* en 2014.

Leucémies et Cancers

Le travail de l'équipe d'**Isabelle DUSANTER** a pour but d'identifier les mécanismes intracellulaires favorisant le maintien des cellules souches hématopoïétiques (CSH), ou impliqués dans des leucémies.

Les fonds gérés par l'APEMM ont permis de financer pendant 9 mois un chercheur post-doctorant, dans l'attente d'une demande d'allocation caritative. Au cours de ces 9 mois, ce chercheur a mis à profit son expertise des techniques de protéomique quantitative, ce qui lui a permis de déterminer le meilleur modèle hématopoïétique et d'aboutir à l'identification de cibles d'un

nouveau régulateur post-transcriptionnel, PUMILIO, essentiel au maintien des cellules souches hématopoïétiques fonctionnelles in vivo. Ce travail en amont a permis d'assurer la continuité du travail de recherche et est actuellement poursuivi dans le cadre d'un contrat post-doctoral de 3 ans obtenu auprès de l'ARC.

L'équipe de **Véronique WITKO-SARSAT** étudie également les leucémies en s'intéressant à un marqueur particulier, l'antigène PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen).

Elle a émis l'hypothèse que ce PCNA, normalement localisé dans le noyau pouvait en situation cytoplasmique, jouer un rôle important dans la résistance à la chimiothérapie des cellules de leucémie myéloïde aiguë et dans la survie accrue de ces cellules. Les premiers résultats montrent que la moitié des patients présentent une localisation exclusive de PCNA dans le cytoplasme, celle-ci résultant d'un export nucléaire des cellules leucémiques blastiques. Ces résultats permettent d'envisager des stratégies de blocage de l'export nucléaire qui pourraient avoir un intérêt thérapeutique puisque l'équipe montre que PCNA cytoplasmique est impliqué dans la survie des cellules. Le travail se poursuit par l'identification de partenaires de PCNA qui pourraient être ciblés pour moduler la survie de ces cellules. Certaines voies métaboliques comme celles de la glycolyse, du NAD ou de l'acide rétinolique pourraient en effet être ciblées de façon différentielle dans les cellules leucémiques résistantes à la chimiothérapie.

Le financement géré par l'APEMM qui a permis d'obtenir ces résultats provient d'un partenariat avec la société Novartis.

La plate-forme de génomique dirigée par **Franck LETOURNEUR** met en route des projets de séquençage à haut débit grâce à l'acquisition récente de séquenceurs de nouvelle génération. L'APEMM a permis de financer cette année le salaire d'une ingénieure d'études en charge du séquençage haut débit sur le séquenceur Proton d'ion torrent. Parmi les projets développés, la recherche de variants constitutionnels de novo après séquençage d'exomes de trios de patients dont l'enfant est porteur d'une malformation corticale ou atteint d'un retard mental (travaux réalisés pour l'équipe de **Jamel Chelly**). Le projet a consisté à définir les modes opératoires permettant d'obtenir des données de qualité (validation de contrôle qualité des échantillons, optimisation de toutes les étapes de préparation des banques d'ADN - en

particulier la capture d'exomes - , manipulation et entretien des automates de séquence Proton de la plateforme, extraction des listes de variants et validation manuelle). Une dizaine de trios ont ainsi été séquencés et sont en cours d'analyse. On peut également mentionner la recherche de variants somatiques dans des tumeurs de la surrenale après capture et séquençage d'exomes (équipe **Jérôme Bertherat**). Plus de 6 trios ont été séquencés et leur analyse a permis la publication d'un article scientifique dans la revue *N Engl J Med* fin 2013.

Maladies rares

Enfin, le travail de **Laurence CUISSET** porte sur des maladies rares, les cryopyrinopathies, qui regroupent le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid et le syndrome NOMID/CINCA. Historiquement décrites indépendamment sur le plan clinique, ces maladies rares sont avérées être un continuum clinique après la découverte de leur localisation par cette équipe puis du gène responsable de ces affections. La société Novartis a soutenu financièrement un projet de partenariat avec les 3 laboratoires français (Paris Cochin, Paris Trousseau et Montpellier) réalisant le diagnostic génétique des cryopyrinopathies. L'objectif de cette étude était de collecter pour la première fois un grand nombre de données épidémiologiques de ces maladies. Le soutien avait aussi comme objectif de faciliter la tenue de réunions entre les 3 laboratoires, ainsi que la participation à des congrès spécialisés, organisés régulièrement par les équipes participantes.

En conclusion, ce sont aussi bien des maladies très fréquentes (obésité, stéatose, leucémies) ou rares (pathologies mitochondriales, cryopyrinopathies, malformations corticales) qui ont fait l'objet des projets de recherche financièrement gérés par l'APEMM durant l'année passée. Beaucoup de ces travaux expérimentaux s'inscrivent dans le cadre d'une compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans ces affections et souvent, dans une optique de recherche de thérapeutiques innovantes. Ils ont, une fois encore, débouché sur des publications majeures et s'inscrivent parfaitement dans les missions de l'Association de Prévention et d'Etudes des Maladies Moléculaires.

Fait à Paris le 10 juin 2014



Hélène Gilgenkrantz

Directrice adjointe

Institut Cochin

Inserm U1016-CNRS UMR8104-Université Paris Descartes

24 Rue du Fbg St Jacques, 75014 Paris

Tel.:33(0)1 44 41 24 72 - Fax : 33(0)1 44 41 24 21

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

u1016@inserm.fr

www.cochin.inserm.fr

#InstitutCochin