

VinoBodies

Les Nanobodies : un remède de chameau contre les nombreux virus de la vigne

La vigne est un véritable réservoir à virus. Avec plus de 70 virus identifiés, c'est la plante cultivée qui en abrite le plus grand nombre, ce qui en fait une menace pour la pérennité des vignobles. L'objectif de VinoBodies était de développer des anticorps à domaine unique, les Nanobodies, dérivés d'anticorps de camélidés, à des fins de diagnostic dans une perspective de lutte sanitaire, et d'évaluer leur potentiel en tant que molécules antivirales. Ces travaux ont permis de démontrer l'efficacité des Nanobodies contre certaines viroses majeures de la vigne.



© Christophe Ritzenthaler, CNRS

Parcelle dans le vignoble chablisien contaminée par le virus du court-noué de la vigne

Les maladies du court-noué, de l'enroulement et du complexe du bois strié, sont les viroses les plus répandues et les plus dommageables de la vigne. Leur large prévalence constitue une grave menace pour la viabilité de nombreux vignobles, particulièrement ceux à haute valeur ajoutée dont la culture est ancestrale. En l'absence de gènes de résistance ou de molécules antivirales, les moyens de lutte contre ces maladies reposent essentiellement sur des mesures de lutte sanitaire. Bien que nécessaires, ces méthodes restent largement insuffisantes pour maintenir ces maladies sous contrôle.

L'objectif de VinoBodies était d'évaluer à la fois le potentiel des Nanobodies (Nbs) en tant que sondes moléculaires pour l'immunodétection de virus mais aussi en tant que molécules à activité antivirale. Découverts dans les années 1990, les Nbs, issus d'immunoglobulines à chaîne lourde uniquement mises en évidence chez les camélidés (chameau, lama, alpaca...), sont les plus petites molécules de type anti-

corps connus. Ils suscitent un vif intérêt en recherche biomédicale mais leur utilisation en agrobiotechnologie est encore confidentielle.

En collaboration avec l'INRA de Colmar et la Vrije Universiteit Brussel, les chercheurs de l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes de Strasbourg ont isolé des Nbs contre un large spectre de virus de la vigne. Ils ont démontré la supériorité des Nbs sur les anticorps conventionnels pour la détection immuno-enzymatiques de différents virus. De manière remarquable, l'équipe a aussi observé que l'expression *in planta* de certains Nbs était susceptible de conférer une résistance antivirale aussi bien aux hôtes herbacés qu'à la vigne. C'est ainsi qu'ont été créées des plantes résistantes à la fois au grapevine fanleaf virus (GFLV) et à l'arabis mosaic virus (ArMV), les deux principaux agents du court-noué de la vigne.



PERSPECTIVES

Les travaux du projet VinoBodies ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de l'agrodiagnostic, que l'équipe souhaite rapidement valoriser dans le cadre d'une startup. L'utilisation de Nbs pour conférer de la résistance aux virus de la vigne est quant à elle un objectif innovant à plus long terme s'inscrivant parfaitement dans le cadre d'un partenariat industriel comme celui d'un LabCom.

VinoBodies

**Nanobodies :
le couteau Suisse de
la virologie de la vigne**

Programme ANR :
AAPG

Édition, durée du projet :
2014, 48 mois

Subvention ANR :
394 592 €

Coordinateur :
Christophe Ritzenthaler
ritzenth@unistra.fr

www.ibmp.cnrs.fr/equipes/biologie-et-biotechnologie-des-virus-de-la-vigne

Publication ou contribution principale :

Hemmer et al. (2018).
Plant Biotech. J. 16, 660-671.
Brevet : Virus-like particles and the uses thereof (EP17305265)

Partenaires :
INRA Colmar, France
VUB, Bruxelles, Belgique

DEMOCRITE, une approche pluridisciplinaire des secours basée sur une plateforme cartographique d'analyse et de couverture des risques courants et des risques majeurs

DEMOCRITE est une plateforme informatique créée ex nihilo à partir d'exigences opérationnelles. Elle permet aux pompiers de la Brigade de sapeurs-pompiers de Paris (BSPP), en quelques secondes de calcul, de visualiser les effets d'une explosion ou d'un incendie en milieu urbain, et de connaître, par des cartes interactives, la vulnérabilité intrinsèque et la couverture de risques de leur territoire. En outre, les juristes associés à son développement ont permis d'aborder des questions essentielles sur le secours et les droits du secouru.



Zones de danger d'une explosion en milieu urbain (code rapide FLASH), comparées aux zones circulaires en « champ libre »

DEMOCRITE (DEmonstrateur d'un MOteur de Couverture de Risques sur un Territoire) cartographie deux types d'interventions auxquels les services de secours sont confrontés : les risques courants (accidents, secours à personnes...) et les risques majeurs que sont les incendies ou les explosions, qu'ils soient accidentels ou intentionnels. Pour les incendies, un compromis entre vitesse d'exécution et justesse des résultats a été trouvé grâce à l'utilisation couplée de modèles de feux de structures et de feux à l'échelle d'un quartier. Les premiers ont été obtenus par des méthodes numériques et expérimentales, et les seconds par des méthodes d'intelligence artificielle à base d'automates cellulaires. Les méthodes empiriques de traitement des explosions utilisées jusqu'à présent ne permettaient pas de cartographier correctement leurs effets en milieu urbain ; c'est pourquoi, une approche sans équivalent à l'international a été développée par le projet DEMOCRITE et validée par des expériences, des simulations numériques et la comparaison avec des attentats réels.

Par ailleurs, les sapeurs-pompiers souhaitent connaître les vulnérabilités humaines et fonctionnelles de leur territoire, par exemple, pour optimiser l'emplacement de leurs véhicules. Une étude spatio-temporelle a permis de cartographier ces deux types de résultats de manière exploitable. Pour la vulnérabilité humaine, les flux de personnes et d'activités ont été pris en compte. Pour la vulnérabilité fonctionnelle, une étude multicritère a été menée avec hiérarchisation des enjeux. De plus, durant le projet, les services de secours ont exprimé le besoin de savoir comment leur territoire est couvert à toute heure et à quels risques résiduels il serait difficile de répondre. Par l'étude de l'historique des données d'interventions, des cartes de couverture ont pu être produites. Étant donné l'importance de ce besoin opérationnel, les partenaires l'ont ajouté au projet initial sans coût supplémentaire. Enfin, les juristes intégrés au projet ont abordé deux points importants : la notion de « bassins de risques », qui dépassent les limites administratives de gestion des risques, et l'explicitation des droits des secourus.



PERSPECTIVES

D'autres publics que les sapeurs-pompiers ont déjà exprimé leur intérêt à l'égard du projet DEMOCRITE. Par exemple, la modélisation de l'explosion, innovante et en adéquation avec de récents attentats, donnera lieu à des travaux spécifiques. Par ailleurs, les partenaires du projet initial et des experts extérieurs ont proposé d'autres axes d'évolution pour faire du démonstrateur DEMOCRITE un système polyvalent et opérationnel de gestion des risques qui reposera également sur la disponibilité de données fiables. Concernant les aspects juridiques, l'étude des droits et responsabilités liés à l'utilisation de données et d'algorithmes est une priorité pour la suite.

DEMOCRITE

DEmonstrateur d'un MOteur de Couverture de Risques sur un Territoire

Programme ANR :
CSOSG 2013

Édition, durée du projet :
2014, 55 mois

Subvention ANR :
995 426 €

Coordinateur :
Emmanuel Lapébie

anr.democrite@gmail.com
www.anr-democrite.fr

Publication ou contribution principale :

20 communications,
2 publications, 2 workshops,
1 numéro spécial RISEO, 1 logiciel,
1 création d'entreprise possible

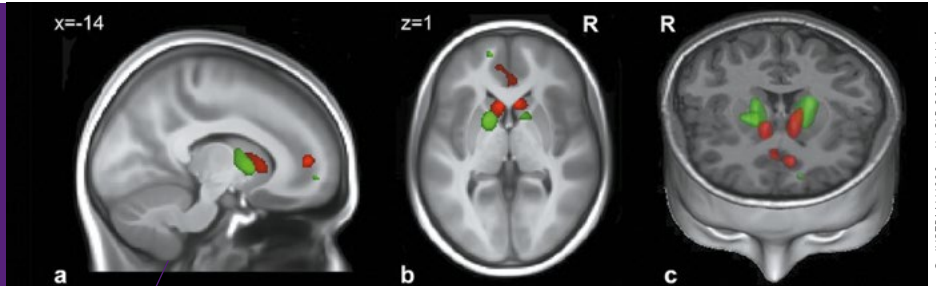
Partenaires :

Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (coordinateur),
Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris, Institut P', Société IT link, Société Systel, IMT-Alès, CERDACC, Equipe Maxplus INRIA/X

WM2NA (White Matter To Negative Affects)

Affects négatifs et substance blanche : une étude translationnelle

Les altérations de la connectivité du cerveau chez des patients déprimés, mesurées par l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI), reflètent-elles des changements de maturation de la substance blanche ?



Dépression pré-clinique chez des adolescents : diminution des volumes de matière grise (rouge) et de substance blanche (vert)

Le consortium WM2NA a combiné imagerie DTI chez l'Homme et la souris à l'adolescence, études de rongeurs et analyses post-mortem chez l'Homme. Afin d'étudier le lien entre les résultats de l'imagerie et les modifications de la myéline - la substance blanche du cerveau - des études histologiques et moléculaires inter-espèces ont été menées sur des modèles animaux comportementaux, des souris transgéniques, et des échantillons de cerveau humain. Cinq partenaires étaient impliqués dans ce projet.

Le premier partenaire a analysé en IRM la morphométrie cérébrale et la microstructure de la substance blanche chez des jeunes. Il a montré qu'un réseau cérébral restreint dénote une grande vulnérabilité au développement de symptômes d'anxiété et de dépression évoluant vers un trouble dépressif majeur caractérisé. Les variations cérébrales impliquées dans l'anhédonie (déficit de la capacité de ressentir du plaisir), et les mauvaises habitudes de sommeil, ont été mesurées.

Le second partenaire a montré, par des arguments morphologiques, transcriptionnels et épigénétiques convergents,

que des antécédents de maltraitance pendant l'enfance, suivis de suicide à l'âge adulte, étaient associés à une myélinisation altérée, notamment dans le cortex cingulaire antérieur.

Le troisième partenaire a validé un modèle murin de dépression à l'adolescence. Des souris soumises à un stress précoce et ayant des signes de dépression à l'adolescence présentaient des modifications de l'imagerie DTI dans le cortex cérébral et dans les principaux faisceaux de fibres de substance blanche détectés par le quatrième partenaire, ce qui suggérait une altération de l'intégrité de la myéline. Le troisième partenaire a montré l'implication d'un facteur de transcription moléculaire qui pourrait être pertinent pour la réponse aux antidépresseurs. En utilisant des méthodes d'imagerie cellulaire et d'histochimie, le cinquième partenaire a également montré que la qualité et la compaction de la myéline sont affectées dans les faisceaux de substance blanche.

Les marqueurs histologiques et moléculaires de l'altération de la myéline liée au stress ont ainsi été validés au cours du développement du cerveau. Les variations

détectées dans le cerveau d'adolescents présentant des symptômes dépressifs, ainsi que chez les patients victimes de maltraitance dans leur enfance, seraient liées à ces modifications histologiques et moléculaires du développement de la substance blanche.



PERSPECTIVES

Ces interactions entre affects négatifs et maturation de la substance blanche plaident en faveur d'une prévention adaptée chez les adolescents présentant des symptômes dépressifs et les enfants ayant été maltraités. En outre, un facteur de transcription a été identifié dans le cadre d'une recherche sur la réversibilité des affects négatifs liés au stress. Les informations recueillies par le projet WM2NA ont par ailleurs contribué à la logique de stratification de l'âge de protection à l'adolescence dans un projet de loi présenté au Parlement français et adopté le 17 mai 2018.

WM2NA

White matter imaging, microstructure, and negative affects: translational study in humans and mice

Programme ANR :
ERANET NEURON II

Édition, durée du projet :
2012, 48 mois

Subvention ANR :
340 860 €

Coordinateur :
Jean-Luc Martinot
jean-luc.martinot@inserm.fr
<https://www.inserm-u1000.u-psud.fr>

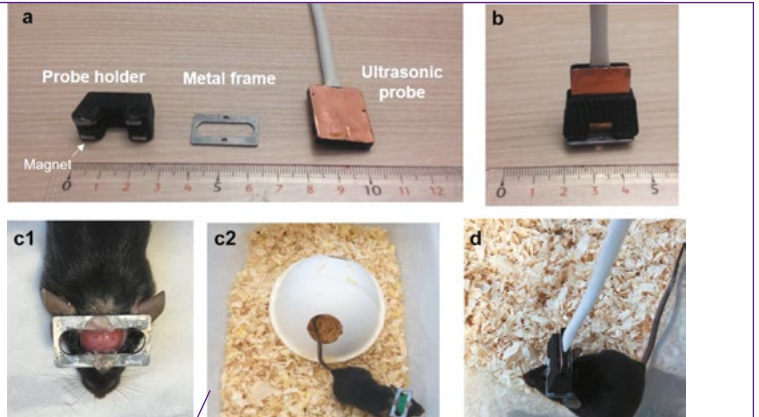
Publication principale :
Early Variations in White Matter Microstructure and Depression Outcome in Adolescents With Subthreshold Depression. American Journal of Psychiatry 2018 Dec 1;175(12):1255-1264. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17070825. (IF: 13.39)

Partenaires :
INSERM U.1000 ;
Douglas Mental Health University Institute ;
INSERM U-952 ;
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg ;
CNRS UMR8194, University Paris Descartes

FUSIMICE

Une nouvelle sonde échographique miniaturisée montre l'activité du cerveau de souris en action

Les techniques classiques d'imagerie du cerveau, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positrons (TEP), sont contraignantes et coûteuses. Beaucoup plus simple d'emploi, une nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle par ultrasons, inventée en 2009 à l'ESPCI dans une unité INSERM, permet d'obtenir des images de qualité équivalente ou supérieure. Elle est particulièrement adaptée pour étudier l'activité cérébrale de souris en action.



(a,b) Sonde à ultrasons et support, (c1) support positionné à demeure, (c2) cache de protection (en vert), (d) sonde sur la souris

La technique de neuroimagerie fonctionnelle par ultrasons utilise un balayage échographique ultrarapide et exploite les capacités de calcul intensif offertes par les processeurs graphiques modernes pour reconstruire informatiquement une image de la circulation sanguine, et donc de l'activité du cerveau. Étant donné que l'épaisseur du crâne atténue les ultrasons, cette technique est particulièrement adaptée pour étudier l'activité cérébrale chez la souris, pour laquelle cette épaisseur est négligeable, mais cela supposait de pouvoir miniaturiser la sonde échographique. Le consortium du projet FUSIMICE y est parvenu en réalisant une sonde de seulement 4 grammes au lieu de 12 pour la version précédente.

Cette sonde a d'abord été testée sur des souris anesthésiées pour éviter toute perturbation liée aux mouvements de l'animal. L'expérimentation a ensuite été étendue à des souris éveillées et libres de leurs mouvements : une plaque métallique a été implantée sur leur crâne, la sonde y étant

ensuite fixée par des aimants de manière ajustable. De plus, en optimisant le processus d'acquisition pour limiter les artéfacts dus aux mouvements de la souris, il a été possible d'enregistrer l'activité du cerveau en continu et de la visualiser sous forme de vidéo. Par ailleurs, des expérimentations avec stimulation contrôlée des vibrisses (moustaches) de l'animal ont confirmé que la technique permettait bien d'imager l'activité de certaines zones du cerveau en réponse à ces stimuli. Enfin, une comparaison avec des images IRM a confirmé l'apport de l'imagerie fonctionnelle par ultrasons.

Le projet FUSIMICE a ainsi permis de développer et valider la technique d'imagerie fonctionnelle par ultrasons pour visualiser en temps réel l'activité cérébrale de souris en action avec une sensibilité et une résolution spatio-temporelle élevées et peu de contraintes.



PERSPECTIVES

L'imagerie fonctionnelle par ultrasons donne accès à des aspects du fonctionnement du cerveau de la souris encore jamais explorés, et ouvre notamment de nouvelles perspectives dans la compréhension des maladies du cerveau. Les résultats du projet ont conduit à la création d'une startup, Iconeus, et à un premier produit dont la sortie commerciale est prévue fin 2019.

FUSIMICE

Échographie ultrarapide pour la cartographie haute résolution de la connectivité fonctionnelle du cerveau de souris éveillées

Programme ANR:
FLAG-ERA

Édition, durée du projet:
2015, 36 mois

Subvention ANR:
380 000 €

Coordinateur:
Zsolt Lenkei
zsolt.lenkei@espci.fr

Publication ou contribution principale: E. Tiran et al., « Transcranial functional ultrasound imaging in freely moving awake mice and anesthetized young rats without contrast agent », *Ultrasound in medicine & biology*, 43.8 (2017): 1679-1689

Partenaires:
École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles (Coordinateur, France);
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (France);
Institut de médecine expérimentale de l'Académie hongroise des sciences (Hongrie);
Université d'Anvers (Belgique)