

Par **Laetitia Rouleau** Photos **Thierry Aimé** - CHU

## Contre les bactéries de l'estomac

Les équipes associées EA 3806 Cytokines et inflammation et EA 3807 Diversité génétique et antigénique de *Helicobacter pylori*, respectivement dirigées par les docteurs Jean-Claude Lecron et Christophe Burucoa, viennent de fusionner et demandent, en coopération avec l'entreprise de biotechnologies BIOalternatives basée à Gencay, dans la Vienne, une reconnaissance par l'Inserm sous l'intitulé Laboratoire inflammation, tissus épithéliaux et cytokines. Ce projet, porté par Jean-Claude Lecron, est constitué de deux axes. L'axe 1, «Rôle des cytokines dans l'inflammation de l'épithélium cutané», est sous la responsabilité de Frank Morel et de François-Xavier Bernard. Cet axe de recherche avait été présenté dans le hors-série de décembre 2005 de *L'Actualité Poitou Charentes*. L'axe 2, «Etude des interactions entre *Helicobacter pylori* et les cellules épithéliales gastriques», est sous la responsabilité de Christophe Burucoa.

*Helicobacter pylori* est une bactérie qui infecte le tube digestif de 50 % de la population mondiale. Il existe presque autant de souches que d'individus. Un typage de souches provenant d'Asie (Corée du Sud) ou d'Amérique du Sud (Colombie) montre ainsi une très grande diversité génétique. L'infection par cette bactérie peut passer inaperçue comme être responsable de gastrite (inflamma-

tion de l'estomac), d'ulcère, voire même de cancer de l'estomac. L'inflammation induite est directement liée à la production de protéines appelées cytokines (on peut citer les interleukines ou l'interféron) qui interviennent dans la communication entre le système immunitaire et les autres systèmes, par exemple nerveux, gastro-intestinal ou la peau. D'un point de vue moléculaire et cellulaire, on connaît cependant encore mal les raisons du caractère plus ou moins pathogène du micro-organisme.

A la suite du rapprochement géographique de leurs laboratoires sur le site du pôle biologie santé, Christophe Burucoa et Jean-Claude Lecron ont été amenés à développer des collaborations, non seulement entre leurs équipes, mais aussi avec des équipes nationales et internationales. Cela a permis un échange de savoir-faire entre des techniques de bactériologie venant du CHU, issues d'une recherche appliquée, et des techniques de biologie moléculaire, plus fondamentales. «Jusqu'à maintenant, nos travaux étaient essentiellement axés sur l'étude des différentes souches d'*Helicobacter*, explique Christophe Burucoa. Aujourd'hui, grâce à notre fusion, nous nous orientons vers l'étude des mécanismes d'action de celles-ci dans le tube digestif, particulièrement le phénomène d'inflammation de la muqueuse qu'engendre la bactérie. L'expertise du groupe de Jean-Claude Lecron, assisté de Frank Morel, qui travaille depuis de nombreuses années sur l'inflammation, de la peau en particulier, nous est ici précieuse. Notre association est très complémentaire.»

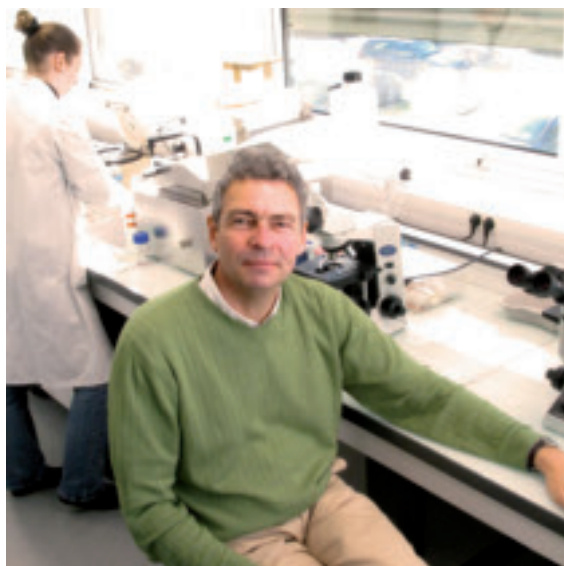
Une nouvelle technique permettant d'explorer le profil protéique des cellules, la protéomique, est développée avec pour objectif d'isoler chez les bactéries étudiées des marqueurs d'ulcère ou de cancer par exemple. Cependant, chaque souche étant différente (sauf souvent entre une mère et ses enfants), le travail est immense. «Nous avons mis au point dans notre laboratoire un modèle de culture de cellules gastriques et un modèle de souris infectées par *Helicobacter pylori*. Nous travaillons depuis un an avec des souches connues de la bactérie afin d'une part de



vérifier ces modèles, d'autre part d'établir un profil des cytokines synthétisées lors de l'inflammation. Nous souhaitons aussi étudier l'effet d'une infection par la bactérie chez des souris incapables de synthétiser l'un des principaux marqueurs de l'inflammation : l'interleukine 22.» A partir des résultats obtenus chez l'animal ou *in vitro* sur les cellules en culture, différentes hypothèses seront émises puis vérifiées sur les biopsies prélevées chez les malades.

Outre le groupe de Christophe Burucoa et Jean-Claude Lecron, le projet de recherche implique différents services du CHU : ceux d'hépatogastro-entérologie, de chirurgie plastique et de dermatologie. Enfin, il faut souligner dans le cadre de ce projet une initiative très originale : la société BIOalternatives (dirigée par les docteurs François-Xavier Bernard et Alain Deguercy), basée à Gencay, employant 27 personnes et spécialisée dans les essais pour l'industrie pharmaceutique en dermatologie et cosmétique, s'associe intégralement à la demande de reconnaissance par l'Inserm. L'entreprise, qui effectue aussi des activités de recherche, dispose d'un matériel hautement performant et de modèles cutanés de peau reconstruite. BIOalternatives implique directement et fortement une partie de son personnel dans le projet.

**Ci-dessus :**  
le docteur **Christophe Burucoa**.  
**Ci-contre :**  
le docteur **Jean-Claude Lecron**.

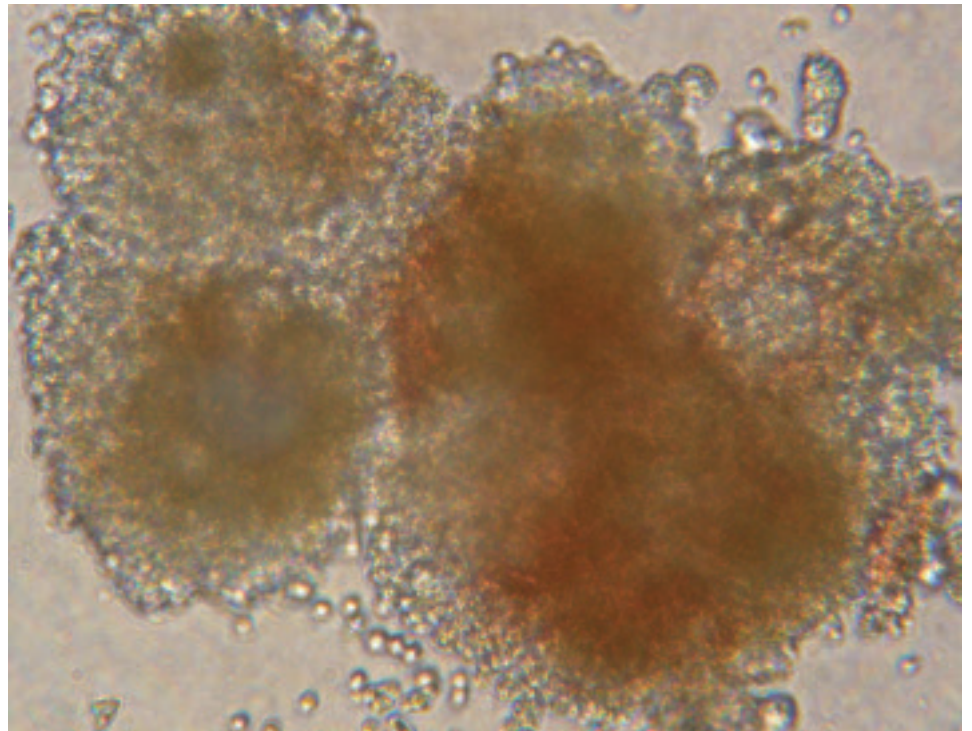


## Cellules souches pluripotentes

**A**près l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif, le professeur Ali Turhan, chef du service d'hématologie et oncologie biologique du CHU, est à Poitiers depuis un peu plus de deux ans. Il développe des travaux de recherche sur deux axes : les cellules souches leucémiques, en particulier les cellules souches de la leucémie myéloïde chronique et les cellules souches pluripotentes à potentiel thérapeutique (issues de la moelle osseuse ou du sang du cordon). L'intérêt de ces dernières est qu'elles sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent, en réponse à des stimulations définies, se différencier en tout type cellulaire de l'organisme.

Dans un premier axe de recherche, le laboratoire travaille sur les cellules souches les plus primitives, à l'origine de résistances aux thérapies de première ligne : les inhibiteurs d'une protéine oncogénique à activité tyrosine kinase (BCR-ABL). Celle-ci, spécifiquement exprimée dans les cellules leucémiques, est directement responsable de la maladie et son inhibition représente la base des thérapies ciblées. Le but est de comprendre, à travers des modèles expérimentaux, les mécanismes qui sont à l'origine des résistances dans les cellules souches des malades et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

Un second modèle est développé à visée



thérapeutique plus large, avec un aspect translationnel, car il s'intéresse aux potentiels thérapeutiques des cellules souches pluripotentes. Ces cellules, dont l'existence a été démontrée notamment au niveau de la moelle osseuse et du sang du cordon, pourraient être utilisées pour des applications de thérapie réparatrice, pour générer des cellules endothéliales, hépatiques ou cardiaques. « À partir de cellules souches adultes, extraites de la moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical, explique Ali Turhan, nous essaierons d'obtenir de manière reproductible des cellules de ce type pour étudier leur capacité de différenciation in vitro vers divers tissus. Nous nous intéressons aussi à une technique révolutionnaire : l'utilisation de cellules iPSC (Induced Pluripotent Stem Cells), des cellules souches pluripotentes générées à partir de cellules adultes par transfert de quatre gènes, principalement exprimés dans des cellules embryonnaires. »

Le professeur Ali Turhan dispose par ailleurs d'une autorisation personnelle de travailler sur les cellules souches embryonnaires humaines, délivrée par l'Agence de biomédecine au nom de l'ins-

titution. Cependant, le site de Poitiers n'a pas actuellement l'infrastructure nécessaire pour le développement d'une plateforme de cellules souches humaines pluripotentes. Pour pallier ce problème, le laboratoire s'est engagé dans deux voies. La première est une collaboration avec le professeur Michel Carretier qui effectue des travaux de recherche sur le porc à Surgères : une convention est en cours de finalisation par le CHU, l'Inra et l'Université de Poitiers. L'idée est de développer des lignées de cellules souches embryonnaires à partir d'embryons de porc puis d'établir un modèle pré-clinique de thérapie réparatrice chez un gros animal (professeurs Thierry Hauet et Michel Carretier). Des travaux sont développés dans ce sens en commun avec l'U 927 de l'Inserm (professeur Gérard Mauco) qui a une expertise sur les cellules endothéliales endommagées lors de la conservation des organes en vue d'une greffe. La seconde voie est une demande de labellisation d'unité Inserm bi-site, en commun avec l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif, qui dispose d'une plateforme spécialisée dans la mise en œuvre des cultures de cellules souches, embryonnaires en particulier.

Le professeur  
Ali Turhan.

