



IMPACT BIOMOLECULES



Biomolécules



Lorraine Université d'Excellence

Une démarche engagée depuis septembre 2014

Dans le cadre du second Programme d'Investissements d'Avenir et de l'appel d'offre IDEX/ISITE, l'Université de Lorraine s'est engagée, dès septembre 2014, dans la préparation puis le dépôt, en janvier 2015, d'une candidature intitulée *Lorraine Université d'Excellence (LUE)*. Le consortium implique des membres fondateurs (UL, CNRS, INRA, INRIA, INSERM, CHU, AgroParitech et GeorgiaTech Lorraine), des universités et établissements partenaires, des acteurs de l'innovation et du développement économique. L'ensemble des collectivités territoriales lorraines a apporté un soutien fort au projet.

A l'issue de l'audition des porteurs de projets, en avril 2015, le jury international a présélectionné le dossier lorrain. Prenant en compte la réalité du potentiel scientifique et de l'ancrage socio-économique du projet lorrain, le jury a conseillé d'orienter la candidature vers un ISITE (Initiatives-Science – Innovation – Territoires – Economie), avec notamment un cœur de compétence en ingénierie. Comme à chaque étape du projet où les différentes instances de gouvernance de l'Université ont été consultées, le Sénat Académique du mois de juin 2015 a validé le choix d'une reconfiguration du dossier initial vers une proposition centrée sur l'ingénierie en réponse à des défis sociétaux.

Un dossier final sur l'ingénierie en réponse à des défis sociétaux

Suite à une phase de présélection, le choix a été fait de mobiliser et de partager encore davantage avec les communautés scientifiques de tous les secteurs pour travailler à des trajectoires, de renforcer le dialogue avec le monde socio-économique (grands groupes, PME, start-up) pour sceller et développer des partenariats avérés.

Le 19 janvier 2016, Pierre Mutzenhardt (président de l'Université de Lorraine) a présidé une délégation composée de Sylvain Allano (directeur scientifique de PSA Peugeot-Citroën), Alain Fuchs (président du CNRS), François Houllier (président directeur général de l'INRA), de Karl Tombre (coordonnateur du projet pour l'UL), qui a présenté le projet devant le jury international. Huit candidats avaient été présélectionnés en avril dernier (Grenoble, Lille, Nice pour les IDEX, Paris-Est, Clermont-Ferrand, Montpellier, Bourgogne Franche-Comté, Lorraine pour les ISITE). Après les délibérations du jury et échanges avec le ministère, les projets de Grenoble et de Nice ont été retenus dans la catégorie IDEX, le projet de Bourgogne Franche-Comté et le projet LUE ont été retenus dans la catégorie ISITE.

L'initiative doit donc permettre de déployer l'ensemble des dimensions de l'ingénierie systémique en articulant recherche et formation, formations initiale et continue, dynamique pluridisciplinaire pour apporter des réponses globales et appropriées à chacun des 6 défis sociétaux retenus, sur des trajectoires de développement à 4 et 10 ans. :

- la maîtrise de l'ensemble de la chaîne de valeur des matériaux,
- la gestion durable des ressources naturelles et de l'environnement,
- le développement des énergies du futur et l'accompagnement de la transition énergétique,
- la confiance dans le monde numérique,
- l'ingénierie au service de la santé et du vieillissement,
- l'ingénierie des langues et des connaissances

QU'EST CE QU'UN PROJET **IMPACT** ?



Dispositif phare du programme Lorraine Université d'Excellence, IMPACT a pour objet d'identifier des thématiques de recherche ciblées, contribuant à un ou plusieurs des défis socio-économiques de LUE, pour déployer sur une durée de 4 ou 5 ans des projets à forte valeur ajoutée scientifique, pour augmenter le niveau d'excellence et le leadership international dans un domaine scientifique ou technologique considéré comme stratégique à l'échelle nationale ou internationale.



Un projet IMPACT mobilise des moyens substantiels (l'ordre de grandeur est autour de 2,5M€ de financement LUE sur 4 ou 5 ans auxquels s'ajoutent les apports des partenaires et soutiens du projet).



Un projet IMPACT doit être ouvert à des collaborations internationales et/ou à des partenariats économiques et industriels. Il a vocation à connecter des équipes de recherche, des individus, des activités de recherche et de formation.

BIOMOLECULES

Le projet **IMPACT Biomolécules**, auquel les contributions des partenaires industriels apportent un cofinancement à égalité avec les moyens apportés par LUE, développe une recherche fédérative et finalisée associant 17 laboratoires de recherche et des entreprises régionales, nationales et internationales. Il vise la mise en place d'un « Biomolécules – Bioengineering – Bioeconomy Network » (3B Network) qui produira de nouvelles biomolécules, fonctionnalisées et vectorisées, à destination des marchés suivants : agro-chimie, agro-alimentaire, cosmétique, pharmaceutique et médical. Ce projet tire sa force de la complémentarité des expertises des laboratoires et entreprises participantes, qui permet de couvrir toutes les étapes de développement des biomolécules, de leur découverte à leur commercialisation.

Le projet se concentre sur des activités biologiques majeures : anti-inflammatoire, anti-proliférative et antioxydante. Ces choix ont été motivés par : (i) le positionnement des partenaires privés sur ces marchés et (ii) les compétences, internationalement reconnues dans ces domaines, des laboratoires du consortium qui permettront de valider l'intérêt biologique des biomolécules jusqu'aux stades préclinique et pré-commercialisation. Les enjeux scientifiques pour les partenaires du projet Impact « Biomolécules » comprennent l'étude des interactions entre organismes vivants (microorganismes, plantes) responsables de la synthèse de nouveaux composés, la conception de molécules inspirées de la nature, la maîtrise de leur activité via leur fonctionnalisation ou leur encapsulation/vectorisation et la validation de leur activité biologique pour leur intégration dans les produits industriels et pharmaceutiques

Le programme de recherche : 3 workpackages...

WP1 : production de biomolécules d'intérêt

Référents scientifiques : Pierre Leblond et Alain Hehn

Un exemple de travaux :

La thèse « Interactions bactéries-champignons pour la synthèse de nouveaux métabolites bioactifs » (IAM-Dynamic) Ce projet vise à identifier de nouveaux bioactifs métabolites pour alimenter les workpackages (WP) 2 et 3 et les actions transversales. Les gènes (gènes clusters) déterminant la synthèse des composés d'intérêts sont décryptés en utilisant des outils de biologie de synthèse. Les molécules seront ensuite testées sur de nouvelles cibles biologiques développées dans WP3.

WP2 : Fonctionnalisation et vectorisation de biomolécules

Référents scientifiques : Isabelle Chevalot et Alain Durand

Un exemple de travaux :

La thèse « Vectorisation et libération contrôlées de molécules actives à partir capsules sub-micrométriques enrobées par auto-assemblage de biopolymères » (LCPM-LIBio) Ce travail vise à mettre au point l'élaboration de particules sub-micrométriques constituées d'un cœur de polymère hydrophobe biodégradable (type polyester ou PHA) et recouverte par des complexes de biopolymères physisorbés. Ces particules seront utilisées pour vectoriser les biomolécules d'intérêt. L'objectif est de modéliser les phénomènes de libération pour contrôler la vitesse de libération de la molécule active en fonction des propriétés de l'auto-assemblage recouvrant la surface et des conditions physico-chimiques du milieu tels que le pH, la force ionique, l'activité d'eau et la température.



WP3 : Caractérisation fonctionnelle et criblage des biomolécules d'intérêt

Référents scientifiques : Sophie Rahuel et Sandrine Boschi-Muller

Un exemple de travaux : Un Post-Doc « Développement de tests innovants pour l'identification et la caractérisation de nouvelles molécules à activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes ciblées » (IMoPa-CITHEFOR) Ce projet vise à mettre en place des tests cellulaires fonctionnels simples pour le criblage à moyen débit ("medium-throughput screening" MTS) par quantification des réponses aux stimuli pro-inflammatoires (médiateurs pro-inflammatoires) et pro-oxydants (thiols, espèces réactives de l'oxygène). Ceci permettra la caractérisation des actifs prometteurs notamment les propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes des composés les plus prometteurs.

...et 3 actions transversales

TA1 : Action transversale « polykétides »

Référents scientifiques : Kira Weissman et Bertrand Aigle

Un exemple de travaux : La thèse « Production de dérivés de stambomycines à fortes activités anti-prolifératives par génie génétique » (IMoPa-Dynamic) Ce projet de doctorat transversal vise à modifier la structure de molécules modèles pour les adapter aux attentes industrielles. Il s'agit de faire la preuve du concept en utilisant un les polykétides qui présentent des activités anticancéreuses prometteuses. Dans ce projet, les analogues sont obtenus par une approche multidisciplinaire ancrée en biologie synthétique. À l'avenir, ces stratégies seront appliquées à des polykétides supplémentaires ou à d'autres types structuraux qui seront identifiés dans le contexte du WP1.

Polyketides

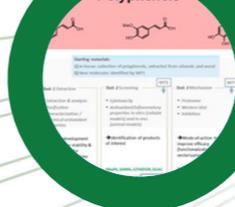


TA2 : Action transversale « polyphénols »

Référent scientifique : Jean-Pol Fripiat

Un exemple de travaux : La thèse « Purification et valorisation biomédicale des fractions phénoliques modèles » (LRGP-SIMPA) Ce projet est engagé dans un partenariat avec le groupe AVRIL, acteur industriel avec une large dimension dans la transformation des agro-ressources, vise le développement de procédés industriels d'extraction/purification de protéines à partir de farine de colza et de tournesol. L'industrialisation de ce processus laissera de grands volumes d'effluents aqueux (plusieurs tonnes/jour) riches en composés phénoliques comme l'acide chlorogénique (tournesol), l'acide ferrulique (colza) et l'acide caféique (dans les deux). Leur extraction fournira de nombreuses molécules antioxydantes ou anti-inflammatoires.

Polyphenols

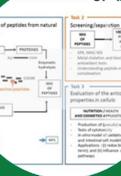


TA3 : Action transversale « peptides chélateurs de métaux »

Référent scientifique : Laetitia Canabady-Rochelle

Un exemple de travaux : La thèse « Méthode originale de criblage de peptides chélateurs de métaux pour leurs propriétés antioxydantes utilisant la Résonance Plasmonique de Surface » (LRGP-CITHEFOR) Ce projet interdisciplinaire a pour objectif de découvrir et de tester de nouveaux peptides chélateurs de métaux pour leurs propriétés antioxydantes (CAPs) via le développement d'une méthode originale de criblage d'hydrolysats commerciaux. Dans une seconde partie de cette thèse, les CAPs identifiés seront synthétisés chimiquement et modifiés en pseudopeptides afin d'éviter leur catabolisme in vivo et d'augmenter leur biodisponibilité pour de potentielles administrations in vivo. Finalement, la capacité antioxydante des peptides identifiés ou pseudopeptides sera validée sur un modèle cellulaire de stress oxydant (e.g. système immunitaire, système vasculaire). De plus, la découverte, au sein d'hydrolysats peptidiques, de nouveaux peptides chélateurs de métaux ayant des activités antioxydantes, produits à partir de protéines végétales (soja, tournesol), permettra la valorisation de co-produits locaux.

Metal-chelating peptides



LES LABOS

17 Laboratoires sont déjà associés à la démarche (180 chercheurs) mais le réseau reste ouvert pour intégrer le consortium

Un livret de compétences des partenaires publiques est disponible sur notre site : <http://lue.univ-lorraine.fr/fr/partenaires-publiques>



L'ÉQUIPE

Référents scientifiques

Stéphane DESOBRY

Stéphane est professeur en science des aliments au sein du LIBio-ENSAIA (Université de Lorraine) et spécialiste de la vectorisation des biomolécules dans les matrices alimentaires et cosmétiques.



Kira WEISSMAN

Kira est professeur d'enzymologie au sein de l'unité 7365 CNRS-UL IMoPA, Faculté de médecine. Sa recherche concerne la biosynthèse des métabolites secondaires bactériens par des méga-enzymes appelées polycétides synthases.



Project Manager

Aya KHANJI

Aya est docteur en procédés biotechnologiques et alimentaires. Elle a effectuée sa thèse sur la stabilisation d'une biomolécule modèle, la curcumine, par les micelles de caséines. Aujourd'hui, elle est chef du projet Biomolécules.





IMPACT BIOMOLECULES



Contacts

LUE : lue-cellule@univ-lorraine.fr

Référents Scientifiques : stephane.desobry@univ-lorraine.fr

kira.weissman@univ-lorraine.fr

Project Manager : aya.khanji@univ-lorraine.fr

