

## Fiche Projet

Labex « Maladies cardiovasculaires, métabolisme, nutrition, génétique (PRISMART2) »

Hervé Le Marec

### PRISMART

**P**Romoting **I**nnovations in Science and Medicine to **A**ccelerate **T**ranslational research :

Trigger gene discovery, decipher gene function and improve patient care

En introduction à notre projet Labex, il est nécessaire de faire quelques remarques qui éclairent notre stratégie de recherche pour accélérer le développement de la recherche translationnelle bidirectionnelle, du malade au gène et du gène au malade. Cette stratégie prépare l'avenir de la médecine prédictive, préventive et personnalisée. Ces orientations sont indispensables car les coûts de santé induits par la médecine curative deviennent exponentiels et prennent une part de plus en plus importante de notre PIB (la part a doublé en 30 ans). Malgré ces coûts certaines approches thérapeutiques restent limitées à un petit nombre d'individus. La prévention est la principale voie qui permettra, sur le long terme, de limiter la croissance des dépenses de santé et d'améliorer la qualité de vie de la population.

Parmi les nombreux exemples, le syndrome du QT long, auquel nous avons activement participé à ses avancées, montre l'efficacité de cette approche. Le syndrome du QT long fait partie des pathologies héréditaires du rythme cardiaque qui représentent 10% des mort subites (soit actuellement environ 5000 morts par an en France et essentiellement des sujets jeunes). **En dix ans**, les gènes ont été identifiés, les mécanismes ont été élucidés, le dépistage et la prévention ont été mis en place. Cette stratégie a abouti à une réduction extraordinaire du risque de mort subite qui est passé, dans les équipes qui prennent en charge ces patients, de 15% à près de 0%. Les retombées de la découverte de ces gènes ont été nombreuses. Aujourd'hui, aucun médicament nouveau ne peut être validé par les agences de sécurité du médicament sans avoir été testé et avoir prouvé son innocuité sur les produits des gènes de ce syndrome. Par ailleurs des médicaments très largement utilisés ont été retirés du marché compte tenu de leurs effets toxiques sur le rythme cardiaque. Un centre de référence national a été créé à Nantes pour ces pathologies puis des centres de compétences dans les principales villes universitaires de France. C'est bien la recherche translationnelle qui a permis ces avancées et les résultats spectaculaires de la prévention. Elle permet aussi le développement de nouveaux traitements. Ainsi, l'Imatinib Mesylate qui a bouleversé le pronostic de la leucémie myéloïde chronique est né de l'identification et de la compréhension des mécanismes de translocation responsables de cette maladie. Aujourd'hui la très grande majorité des malades atteints de cette maladie vivent normalement et ont pu éviter la greffe de moelle.

L'identification des risques individuels (de la prédisposition) est un élément essentiel pour le développement de la médecine préventive et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes dans les maladies chroniques. Ce risque individuel, très souvent identifié dans l'histoire familiale des patients était impossible à caractériser sur le plan moléculaire. Aujourd'hui, les progrès extraordinaires de la biologie moléculaire et tout particulièrement de la génétique changent la donne. Pour exploiter au mieux ces nouveaux outils il est nécessaire de mettre en place une organisation scientifique intégrée qui, à partir de l'épidémiologie fine des maladies, passe par l'identification des variations génétiques individuelles, la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués, de leur cascade dans le temps (remodelage) et des

facteurs qui les modulent, l'identification des cibles d'intérêt, pour aboutir à leur validation expérimentale puis chez les patients.

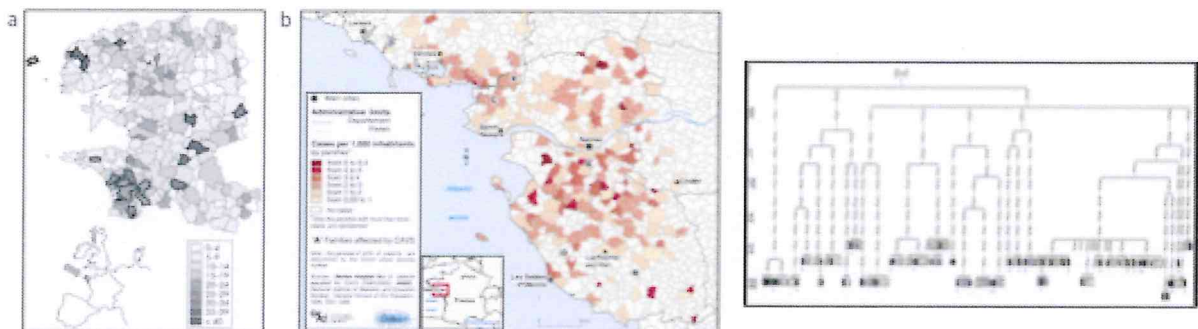
Notre projet Labex est un projet d'organisation stratégique qui intègre dans une même structure toutes les composantes nécessaires au développement de la recherche translationnelle et qui repose sur l'excellence et la complémentarité des équipes impliquées (elles totalisent en ce qui concerne les très grands journaux scientifiques 6 Nature, 22 Nature Genetics, 4 Sciences, 2 Nature Medicine, 2 New England Journal of Medicine). Notre projet réunit les chercheurs de l'UMR915 de Nantes, de l'UMR 613 de Brest et des CIC de ces 2 villes. L'objectif est d'accélérer le rythme des découvertes en intégrant:

- 1- de nouveaux outils d'épidémiologie régionale des maladies chroniques. Mais aussi la constitution de grandes biocollections d'ADN et de tissus de patients bien phénotypés.
- 2- l'analyse de la structure génétique fine de nos populations et de sa variabilité génétique
- 3- trois plateformes labellisées IBISA : la plateforme de génomique intégrative dont l'objectif est d'identifier les interactions gènes-gènes qui aboutissent au développement des maladies, la plateforme de bio-informatique, la plateforme d'exploration Cardiex. Nous souhaitons y associer le développement de nouvelles plateformes permettant d'accélérer la validation des variations génétiques identifiées et l'analyse des mécanismes physiopathologiques (Zebrafish, IPS, levures, transgène somatique à côté des modèles déjà disponibles)
- 4- les plateformes d'exploration cliniques formées par les deux CIC

Ce projet permettra de soutenir une formation médicale et scientifique de haut niveau dans nos universités, ouverte au niveau européen (projet Initial Training Network "Cardiagate")

1- Le développement de nouveaux outils d'épidémiologie régionale est basé sur l'expérience et les résultats de nos équipes. Ils ont abouti au dépôt du projet de cohortes GénHi En Santé à l'appel d'offre cohortes de l'emprunt "investissement d'avenir".

L'objectif est d'identifier les foyers de forte prévalence des maladies chroniques, de caractériser l'agrégation familiale des maladies, de constituer les biocollections ad hoc dans les zones à forte prévalence.



Nous avons pu montrer (cf exemple du rétrécissement aortique figure ci-dessus) la très grande variation de la prévalence de certaines maladies et leur agrégation familiale. En collaboration avec les observatoires de santé de nos deux régions nous allons réaliser une carte des variations de fréquence des maladies chroniques. Cet outil ne sera pas réservé au Labex mais à la



disposition des équipes de recherche qui souhaiterons en bénéficier. Il est essentiel à l'identification des gènes à l'origine des maladies, il permettra aussi de rechercher les facteurs modulateurs des maladies chroniques.

2- Le projet Labex réuni des équipes de haut niveau spécialisées dans l'analyse de la variabilité génétique. Leur objectif, à partir des données d'épidémiologie régionale de maladies et de la cohorte contrôle réalisée en collaboration avec l'EFS, sera d'identifier les variations génétiques potentiellement en cause. Ce projet pourra se réaliser grâce au développement des outils de séquençage haut débit, et des outils de bioinformatique. Le réseau BIL commence à structurer le domaine de la bioinformatique mais devra être soutenu.

3- Les variations génétiques potentiellement morbides doivent être fonctionnellement validées. C'est là que se placent les équipes de physiopathologie moléculaire, cellulaire et intégrée, de génomique intégrative et de transgénése somatique. La génomique intégrative permet, entre autre, d'identifier et de comprendre, à partir de tissus (animaux transgéniques ou tissus humains) les changements d'expression du génome et le remodelage en réponse à un évènement (mutation morbide ou accident pathologique). C'est, avec les outils de physiopathologie, un élément essentiel pour l'analyse des remodelages progressifs à l'origine des maladies et aboutir à l'identification des cibles thérapeutiques. Pour accélérer les processus d'identification de ces cibles nous souhaitons développer les plateformes de screening rapide (Zebrafish et levures) ou sophistiqué (IPS). La plateforme IPS (cellules pluripotentes induites) a pour objectif de fournir aux chercheurs les cellules matures issues de patients parfaitement phénotypés pour lesquels les variations génétiques auront été identifiées afin d'en réaliser l'analyse fonctionnelle. Il s'agit d'un outil émergent dont les potentiels sont majeurs en physiopathologie. Il permettra entre autre d'étudier la fonction des gènes morbides et l'environnement génétique modulateur. Les outils de transgénése somatique (taxis moléculaires) seront développés à toutes les étapes de l'identification des cibles moléculaires. L'ensemble des outils a en effet pour but d'identifier de nouvelles cibles moléculaires et de les valider expérimentalement.

4- Les plateformes de recherche clinique constituent la première et la dernière étape de la recherche translationnelle. Elles sont intégrées dans la démarche translationnelle et doivent activement y participer afin d'apporter les outils indispensables à la recherche préclinique et à la validation de ses découvertes. Dans la première étape (cf 1-) elles assurent le recrutement les biocollections et le phénotypage (y compris explorations fonctionnelles) des individus. Dans la dernière étape, elles sont responsables de la mise en place des essais cliniques.

Les besoins identifiés concernent le développement des plateformes, les développements de la génétique universitaire et de l'épidémiologie ainsi que de la bioinformatique qui devront être réalisés en concertation avec nos deux tutelles universitaires

## Fiche Projet

Labex « Sustainable Food Systems Institute »

## ■ Éléments clés de l'état de l'art national et international décrivant le contexte et les enjeux scientifiques dans lesquels se situe le projet :

La notion de **système alimentaire** est prise ici dans son sens le plus large et implique la prise en compte des filières alimentaires dans leur globalité (production, transformation, consommation, organisation) et dans leurs interactions (complémentarité, concurrence, substitution) et s'appliquera aux bassins à forte densité de production.

Trois enjeux scientifiques transversaux liés aux trois piliers du développement durable :

- environnemental : Comment articuler systèmes agro-alimentaires et préservation des ressources naturelles au sein de territoires à forte densité de production ?
- alimentaire et sanitaire : La qualité des produits peut-elle être améliorée et les risques sanitaires peuvent-ils être limités au sein de systèmes agro-alimentaires ancrés dans des territoires à fortes densités de production et s'inscrivant dans le développement durable ?
- économique : Quelles mesures politiques et économiques, et quelles approches sociologiques faut-il mettre en œuvre pour rendre compatible la compétitivité des systèmes alimentaires avec la préservation des ressources naturelles et le développement durable des territoires ?

## ■ Objectifs scientifiques et techniques du projet :

L'ambition du projet est d'éco-concevoir et de favoriser l'adoption de nouveaux systèmes alimentaires plus durables. Et pour cela 1) de développer des analyses intégrées et systémiques des pratiques, des exploitations, des filières et des territoires agricoles à l'interface des disciplines et champs d'action des différents partenaires, 2) de produire des outils d'aide à la décision et des indicateurs pour l'évaluation et la gestion de ces systèmes et 3) de définir les conditions socio-économiques les plus propices à leur développement .



## scientifique du projet (1/2)

### Démarche scientifique et résultats escomptés :

#### Axe 1: Etude du fonctionnement des Systèmes Alimentaires Durables

- Maîtrise des cycles biogéochimiques des éléments à risque environnemental au sein des SAAD (N, phosphore, eau, GES) : impacts environnementaux, gestion des effluents, rebouclage des cycles N-P-K entre les systèmes animaux et végétaux
- Gestion de l'énergie au sein des SAAD
- Rôle des SAAD dans la gestion de la biodiversité (flore et faune), et l'agro-écologie des paysages
- Adaptabilité des organismes (animal, végétal, micro-organismes) et des SAAD face au changement climatique et aux aléas économiques et sanitaires
- Construction et évaluation de la qualité et de la biofonctionnalité des aliments

#### Axe 2: Etude du pilotage et de l'influence des facteurs externes sur le comportement des acteurs au sein des Systèmes Alimentaires Durables

- Pilotage des SAD : évolution des structures et des collectifs de travail ; déterminants et processus de prises de décision aux niveaux individuels et collectifs (coopératives, formes collaboratives diverses...)
- Analyse des liens entre politiques publiques et SAD : incitations et freins à l'obtention de hautes performances environnementales et économiques
- Insertion des SAD au sein des filières et des territoires
- Acceptabilité sociale des SAD
- Evolution des consommations et préférences alimentaires

#### Axe 3: Eco-conception et évaluation des Systèmes Alimentaires Durables

- Eco-conception et évaluation de SAD innovants
- Indicateurs pour l'évaluation et une gestion durable des SAD