



LES TRANSVERSALES SANTÉ
de Paris Innovation
en association avec Medicen Paris Region

SYNTHESE

→ Les modèles animaux prédictifs

Mardi 18 novembre 2008
18h30 – 21h
Medicen Paris Région

Intervenants :

Gregory LEMKINE, CEO, WatchFrog, Évry

Marie-France POUPON, Laboratoire d'investigations précliniques (LIP), Département de Transfert, Hôpital Curie, Paris, présidente du Conseil scientifique de XenTech, Évry

Amine ABINA, Président & CEO, NOKAD, Évry

Alice MICHEL-SALZAT, Inserm U743 et Université Paris Diderot - Paris 7

Grand Témoin : Bernard PORTHA, Directeur de l'Équipe « Biologie et pathologie du pancréas endocrine », CNRS UMR 7059, Université Paris Diderot - Paris 7

Le recours à des animaux modèles pour étudier les mécanismes des pathologies et tester de nouvelles thérapeutiques est parfois accusé de passer à côté de la réalité physiologique humaine. La question de la prédictivité de ces modèles est donc essentielle : que prédisent-ils ? Quelles en sont les limites, et pourquoi ? Comment faire pour les rendre plus prédictifs ?

Des petits organismes sentinelles

Gregory LEMKINE,
CEO, WatchFrog, Évry
lemkine@watchfrog.fr

La société WatchFrog a été créée en novembre 2005 par des physiologistes du Muséum national d'histoire naturelle. En tant que physiologistes, nous savons que l'information biologique pertinente se trouve *in vivo*, et que cette information doit être accessible. C'est pourquoi notre métier est d'industrialiser les modèles *in vivo* de manière à ce qu'ils soient aussi simples à utiliser qu'un test *in vitro*.

Du « in vitro » avec du « in vivo »

WatchFrog offre des outils de détection génétique qui combinent la richesse en informations des études *in vivo* avec la simplicité des tests *in vitro*. Ces outils s'appliquent à deux problématiques : l'évaluation des médicaments, et la mesure de la qualité de l'eau et de la toxicité de mélanges tels que les effluents de stations d'épuration, susceptibles de contenir des métaux lourds ou des polluants hormonaux. Pour cela, WatchFrog utilise des larves d'amphibiens, les xénopes (*Xenopus laevis* et *Xenopus tropicalis*) et de poissons, notamment du poisson médaka (*Oryzias latipes*).

La détection génétique *in vivo* consiste à visualiser la réaction physiologique occasionnée par une exposition de ces larves à des molécules. Cette réaction est mesurée par la modification de l'expression de certains gènes cibles, que l'on révèle grâce à des gènes rapporteurs codant une protéine fluorescente. Ce système détecteur est intégré par transgénèse germinale dans des œufs d'amphibiens et de poissons.

Une lecture automatisée

Les larves transgéniques sont placées dans des microplaques à 96 puits directement au contact de la substance à tester. L'expression de la fluorescence est modulée de manière fine selon la quantité de la molécule à détecter ou à cribler. Il est aussi possible de détecter plusieurs effets simultanés avec des protéines fluorescentes de couleurs différentes. Un système de lecture automatisé visualise la distribution dans la larve de l'activité de la molécule et la quantifie en mesurant la fluorescence émise. WatchFrog a aussi mis au point un système de lecture en flux des têtards, ce qui permet d'évaluer la qualité d'un circuit d'eau.

Les avantages du modèle amphibien sont multiples. On obtient facilement des milliers de larves transparentes à travers lesquelles les biomarqueurs sont facilement visibles. En moins de 48 heures après fécondation, les larves possèdent un système nerveux central et périphérique, un squelette cartilagineux, une peau avec derme et épiderme, un système cardiovasculaire et une partie du système immunitaire. Le fonctionnement de ces organes est représentatif de la santé humaine.

Le modèle amphibien est ainsi le seul petit organisme modèle suffisamment proche de l'homme pour prédire les effets de différentes molécules sur la santé humaine et anticiper les phénomènes survenant à plus long terme. Les tests de WatchFrog sont réalisés le plus souvent sur mesure, en fonction des besoins des clients. Ces outils peuvent être commercialisés sous forme de plates-formes de biovigilance adaptées à différentes situations industrielles.

En pharmacie, WatchFrog a dans son catalogue des modèles spécifiques : système nerveux, système endocrinien, étude de la tératogénicité, de la génotoxicité. WatchFrog est par ailleurs pilote du projet AMBRe (*Alternative Models for Brain Research*), labellisé par Medicen. Ce projet vise à accélérer le développement de candidats médicaments pour traiter les lésions neurodégénératives ou démyélinisantes du système nerveux. Les autres partenaires sont BioQuanta, l'UMR 5166 (CNRS/Muséum National d'Histoire Naturelle USM501), l'UMR 8080 (CNRS/Université Paris-Sud), et U711 de l'Inserm (Université Pierre et Marie Curie).

Pour en savoir plus

www.watchfrog.fr

Notre sponsor



Les modèles de xénogreffes pour la recherche sur les cancers

Marie-France POUPON,

Laboratoire d'investigations précliniques (LIP), Département de Transfert, Hôpital Curie, Paris, présidente du Conseil scientifique de XenTech, Évry

Marie-France.Poupon@curie.fr

Les modèles de xénogreffes de tissus cancéreux sont obtenus sur des rats ou des souris immunodéficients de deux façons. Soit en injectant à l'animal des cellules cultivées issues de lignées cellulaires établies ; soit, comme nous le faisons à l'Institut Curie, en greffant directement des tumeurs humaines en sous-cutané ; on parle alors de xénogreffes tumorales. Ces deux procédés sont très différents car seul le second permet de maintenir une architecture tissulaire et de vérifier la similitude entre tumeurs des patients et xénogreffes.

La prédiction de l'efficacité d'une thérapeutique passe d'abord par des essais précliniques, au cours desquels une série d'études est réalisée : les lignées cellulaires sont très utiles pour définir s'il existe une chance que la molécule soit antitumorale ; les tumeurs murines permettent de savoir si la tolérance du produit testé est correcte et de définir le protocole d'administration du produit ; les xénogreffes dérivées de ces lignées cellulaires servent à confirmer les résultats des premiers tests.

L'hétérogénéité des tumeurs

Le problème majeur de cette évaluation est la grande hétérogénéité des tumeurs humaines. Elles sont hétérogènes non seulement du point de vue tissulaire (tumeurs du poumon, sein, côlon, etc.) mais aussi histologique (il existe de grandes différences entre un cancer du poumon à petites cellules et un cancer du poumon non à petites cellules), et du point de vue biologique (des cancers du sein peuvent exprimer ou non des récepteurs d'estrogènes ou, des récepteurs du facteur de croissance HER2, par exemple).

Pour combler le fossé existant entre la mise au point de molécules candidates et le traitement effectif des patients, nous avons proposé d'utiliser les xénogreffes de tumeurs humaines qui reproduisent fidèlement cette hétérogénéité et de l'exploiter dans des essais précliniques. Notre objectif est donc d'établir des modèles de xénogreffes aussi divers et nombreux que possible.

La prédictivité des xénogreffes

Les résultats obtenus ont en effet montré une identité histologique des tumeurs greffées avec les tumeurs d'origine et des profils cytogénétiques (altérations chromosomiques) proches. Reste que la question de la prédictivité des modèles de xénogreffes pour la réponse à une thérapeutique n'est pas définitivement tranchée. En effet, cette question correspond à plusieurs cas de figure.

Dans le premier cas, des traitements sont donnés à des patients et l'on tente de vérifier si les xénogreffes issues de ces patients fournissent des réponses aux traitements similaires à celles que l'on observe chez les patients. Nous avons trouvé une bonne concordance pour des tumeurs bronchiques non à petites cellules. Les greffes répondaient bien à l'agent standard de chimiothérapie, le docétaxel (Taxotère), et également au gefitinib (Iressa).

Dans le deuxième cas, il s'agit de trouver une concordance entre la réponse de xénogreffes et celle d'un groupe de patients recevant des traitements standards à base d'associations de médicaments. Par exemple, parmi une quinzaine de xénogreffes de cancers du sein, dont la plupart étaient de sous-type triple négatif (n'exprimant pas de récepteur aux estrogènes, à la progestérone, ni au facteur de croissance HER2), nous avons comparé les effets du traitement standard à base d'adriamycine et de cyclophosphamide. Résultat : comme chez les patients, les réponses des xénogreffes à cette thérapeutique ont été très bonnes.

Dans le troisième cas de figure, qui correspond à une thérapeutique en développement, nous ne disposons pas de référence clinique. C'est le point critique de la prédictivité. Les effets des nouvelles molécules sur les xénogreffes tumorales doivent être alors comparés à ceux obtenus lors d'essais cliniques réalisés en parallèle ou, mieux encore, par la suite. Si une concordance des réponses précliniques et cliniques est mise en évidence, le modèle sera définitivement validé.

Notre sponsor



En conclusion, les modèles de xénogreffes sont une source inépuisable de matériel tumoral. Ils reconstituent bien les caractéristiques biologiques des tumeurs originales, y compris la capacité de répondre à des chimiothérapies. Cependant, ces tumeurs se développent en situation d'immunodéficience si bien que ce qui relève de l'immunité échappe à nos études. De plus, le métabolisme des souris et des rats est différent de celui de l'homme, différence à prendre en compte. Enfin, l'utilisation de ces modèles est lourde et coûteuse. Leur prédictivité est et sera d'autant plus grande que des ensembles représentatifs de xénogreffes seront utilisés.

Pour en savoir plus

www.curie.fr/recherche/themes/detail_equipe.cfm/id_equipe/37/lang/fr.htm
www.xentech.fr

Discussion

En utilisant vos larves d'amphibiens, combien de molécules pouvez-vous tester ?

Gregory Lemkine

WatchFrog peut tester plusieurs dizaines de molécules par semaine. Mais nous devrions parvenir à plus d'une centaine par semaine en 2009. Il faut rappeler que 40 à 50 % des molécules qui n'aboutissent pas échouent à cause de leur toxicité fonctionnelle, même une fois sur le marché. Il est donc vital de révéler le plus tôt possible cette toxicité. Par exemple, il n'existe toujours pas de modèles précliniques de toxicité rénale chez la souris, alors que nos modèles permettent de la détecter.

Votre technique est-elle capable de détecter des effets synergiques de plusieurs substances ?

Gregory Lemkine

C'est un des avantages de ce modèle car une larve donne une réponse globale. La réponse à des effets synergiques diffère de celles dues à chaque substance prise isolément.

Bernard Portha

Directeur de l'Équipe « Biologie et pathologie du pancréas endocrine », CNRS UMR 7059, Université Paris Diderot - Paris 7

Dans quelle mesure la détection par un système biologique est-elle préférable aux méthodes chimiques automatisables ?

Gregory Lemkine

L'analyse chimique ne permet pas de prédire si la présence d'une molécule à faible concentration a un impact sur la santé. D'autant plus que les substances sont mélangées. Les modèles *in vivo* sont plus rapides et permettent un monitoring direct et permanent, une mesure d'impact physiologique. Nous concevons nos modèles de façon à avoir 100 % de spécificité avec le gène cible choisi. Pour chaque modèle, une période de banc d'essai permet de valider le modèle en fonction des critères sélectionnés.

Bernard Portha

À chaque étape se pose donc la question du marqueur pertinent. De plus, mesurer les variations d'expression de gènes prend un certain temps. Comment procédez-vous ?

Gregory Lemkine

L'expression d'un gène prend de quelques minutes à plusieurs jours. Nos modèles permettent justement de mesurer cela. On sait par exemple que, dans le modèle thyroïdien, une perturbation qui dure jusqu'à 72 heures est synonyme de perturbation physiologique chez les vertébrés.

Bernard Portha

Peut-on vraiment extrapoler à l'homme dans la mesure où les mécanismes de détoxification ne sont pas les mêmes et où l'expression d'un gène ne reflète pas forcément l'activité d'une fonction ?

Notre sponsor



Gregory Lemkine

Un amphibien et une souris sont très différents des êtres humains, c'est vrai. Mais il existe des proximités étonnantes entre un xénope et l'homme. On sait par exemple que les mécanismes impliquant le peptide bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer sont voisins entre les deux espèces. De plus, l'expression d'un gène peut être la conséquence physiologique d'un mécanisme déclenché par une molécule et constitue alors un signal pertinent.

Un participant

Utilisez-vous des puces à ADN ?

Gregory Lemkine

Pas aujourd'hui car les recommandations des institutions (OCDE, EPA) sont revenues des systèmes de modélisation *in silico* et préfèrent des modèles *in vivo*. Cependant, le fait d'avoir accès à des modèles à grande diversité biologique et à grand nombre d'individus les rend attrayants pour des approches de génomique, et également pour le « Chip-Seq » (immunoprécipitation de chromatine couplée au séquençage), dans la perspective d'identification de nouvelles cibles.

Une participante

Existe-t-il un moyen d'identifier les molécules ?

Gregory Lemkine

Une des limites de nos systèmes est de ne pas identifier précisément les molécules. On cherche des effets globaux, par exemple de toxicité chronique. On peut ainsi distinguer un effet thyroïdien d'un effet androgénique ou tératogène.

Une participante

Serait-il possible d'étudier la réponse immunitaire avec votre système ?

Gregory Lemkine

Pour l'instant, nous n'avons pas développé cet axe de travail.

Bernard Portha

Marie-France Poupon, pouvez-vous redire en quoi les modèles de xéno greffes présentent des avantages par rapport à des tumeurs *in vitro* ?

Marie-France Poupon

In vitro, on est très loin de la réalité physiologique. Les modèles *in vivo* évitent en théorie les erreurs de dosages, et les paramètres mesurés sont proches des paramètres réels.

Finalement, les xéno greffes pourraient-elles permettre d'évaluer plus précisément les médicaments selon vous ?

Marie-France Poupon

Certainement. Dans le passé, les industriels n'ont pas toujours été assez prudents et les xéno greffes pourraient les aider à éliminer rapidement certains produits qui sont voués à l'échec, c'est une certitude.

Amine Abina, président et CEO, Nokad, Évry

La perméabilité des têtards permet-elle de laisser pénétrer des substances lipophiles ?

Gregory Lemkine

Nous avons dû adapter nos protocoles de balnéation selon que les substances sont lipophiles ou non. Dans le cas de substances lipophiles on travaille souvent à de fortes concentrations pour les rendre biologiquement actives.

Amine Abina

Notre sponsor



Pour les xénogreffes, s'agit-il de greffes en sous-cutané ?

Marie-France Poupon

Les greffes sont effectuées dans le coussinet interscapulaire, une zone profonde bien vascularisée entourée de graisse brune. C'est du sous-cutané. Ce système est fait pour des tumeurs à forte malignité et nous cherchons à l'améliorer pour les tumeurs de faible malignité.

Une participante

Le modèle des xénogreffes me laisse dubitative étant donné que les animaux sont immunodéficients. On laisse donc de côté tout le travail antitumoral du système immunitaire.

Marie-France Poupon

En réalité, les souris immunodéficientes ne le sont que pour le système des cellules T. Les souris possèdent des macrophages, des cellules NK et peut-être d'autres cellules inconnues. Il est certain que ces modèles n'apportent pas toutes les réponses mais ils restent les plus proches de la réalité humaine.

Un participant

Compte tenu de l'hétérogénéité des tumeurs, quelle est la stabilité des xénogreffes en fonction du temps ?

Marie-France Poupon

Nous avons montré dans un article à paraître dans le *British Journal of Cancer* que la greffe est stable pendant plusieurs années.

Le KO fonctionnel, un croiseur d'informations

Amine M. ABINA,

Président & Directeur général, Nokad, Évry

contact@nokad-technology.com

Si la biologie a beaucoup progressé avec le séquençage du génome de plusieurs espèces, cela ne résout pas la complexité des interactions des protéines et la difficulté de valider des cibles *a priori*. La souris est facile à manipuler et à modifier génétiquement mais elle a dupliqué un nombre impressionnant de gènes et son métabolisme est assez différent de celui de l'homme. D'où, sans doute, les multiples échecs chez l'homme de produits qui marchaient chez la souris. Cependant, on peut concevoir des modèles qui permettent d'avancer étape par étape afin de réduire les risques d'échec en clinique.

Ainsi, afin de valider des cibles thérapeutiques, Nokad, créée en janvier 2004, a développé une technique de *knock-out* protéique (ou KO fonctionnel) grâce à une stratégie vaccinale originale. Il s'agit de vacciner contre une protéine du soi à partir des variants suffisamment éloignés de cette protéine pour être considérés comme n'appartenant pas au soi et susciter une réaction par anticorps, mais suffisamment proches de la protéine du soi pour qu'à travers la réactivité croisée des anticorps on puisse neutraliser cette dernière. Ces anticorps sont alors produits par l'animal et inactivent la protéine cible.

Un gain de temps

Atout majeur de cette technique par rapport au KO génétique, elle est applicable chez la souris, le rat et le cochon d'Inde et possible dans toutes les espèces animales, y compris les primates. Elle est beaucoup plus rapide que le KO génétique : il faut 6 mois environ pour obtenir les premiers animaux KO, au lieu de 24 mois. On peut aussi réaliser un KO fonctionnel multiple, touchant plusieurs protéines simultanément, et également sur différents modèles d'études (KO génétiques, animaux transgéniques, mutants spontanés, pathologies induites...).

Cette stratégie a été appliquée avec succès par exemple au métabolisme des lipides. Nous cherchons des inhibiteurs de la lipoprotéine lipase qui dégrade les lipoprotéines. Nous avons utilisé pour cela différents modèles chez la souris, et nous préparons actuellement les expériences sur le

Notre sponsor



modèle cochon d'Inde, plus proche de la physiologie humaine en ce qui concerne les proportions des fractions du cholestérol, ainsi que les valeurs de triglycérides.

Pour l'heure, Nokad propose des KO sur des protéines sécrétées et des protéines membranaires. La société a aussi développé une plate-forme d'ARN inhibiteurs (shRNA) qu'elle utilise en parallèle du KO fonctionnel pour valider rapidement des cibles thérapeutiques.

Un essai clinique devrait démarrer en 2009 pour tester un traitement de la thrombopénie, préalablement validé en utilisant la technologie du KO protéique sur le rat ainsi que sur des modèles souris sauvages et transgéniques.

Pour en savoir plus

<http://www.nokad-technology.com/>

Étudier la résistance au VIH chez le macaque rhésus

Alice MICHEL-SALZAT,

Inserm U743 et Université Paris Diderot - Paris 7

Le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) a été identifié comme maladie en 1981, et le virus VIH-1 identifié en 1983 par Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier (prix Nobel de médecine 2008). Il existe au moins deux origines simiennes des VIH, provenant de mutations : le VIH-1 est proche du virus de l'immunodéficience du chimpanzé et du gorille, le VIH-2 s'apparente au virus du mangabey enfumé.

En 2007, l'épidémie a causé 2 millions de morts, et 33 millions de personnes étaient porteuses du virus, dont plus de 75 % en Afrique sub-saharienne.

On peut étudier le VIH *in vitro*, sur des cellules isolées différenciées artificiellement ou sur des épithéliums reconstitués unistratifiés. Malgré certains avantages (facilité d'utilisation, modèle simple permettant l'étude de quelques paramètres...), ce procédé a beaucoup d'inconvénients : il est trop simple, les caractéristiques cellulaires sont différentes des cellules *in vivo*, il n'y a pas d'interaction entre les cellules et l'environnement cellulaire. Ces études permettent cependant de mieux comprendre les mécanismes d'entrée du virus, le cycle viral, la sensibilité différentielle au virus selon les types cellulaires, ou le mode d'action des antirétroviraux, etc.

Les modèles in vivo

In vivo, le modèle animal idéal pour étudier la physiopathologie du VIH doit répondre aux critères suivants, selon Sanjay Joag (2000) : le virus responsable de la maladie chez l'homme doit provoquer la même maladie chez le modèle ; la transmission entre individus du modèle doit se faire selon les mêmes voies que chez l'homme ; les réponses immunes à l'infection doivent être similaires à celles de l'homme ; les cellules, tissus et organes impliqués dans la pathologie doivent être similaires ; enfin, le modèle doit être disponible en grandes quantités et à faible coût.

La souris remplit bien certains de ces critères mais pas tous. C'est un modèle très bien connu, aux lignées sélectionnées et génétiquement homogènes, modifiable par transgénèse, facile à élever et peu cher. Des chercheurs continuent à tenter de créer un modèle murin modifié de façon à être sensible à l'infection. Mais ses inconvénients sont nombreux : la souris est très éloignée de l'homme génétiquement et immunologiquement, elle n'est infectée par aucun rétrovirus équivalent, et l'infection par des VIH modifiés ne provoque pas de pathologie.

Le chimpanzé (*Pan troglodytes*) présente des avantages : c'est l'animal le plus proche de l'homme génétiquement, il est infectable par le VIH et on lui connaît un virus de l'immunodéficience (SIVcpz, proche du VIH-1). Inconvénients : le chimpanzé est moins infectable par voie muqueuse, mode prépondérant chez l'homme, et surtout il ne développe presque jamais de pathologie.

Les autres singes africains – singe vert d'Afrique (*Chlorocebus aethiops*), mangabey enfumé (*Cercocebus atys*), mandrill (*Mandrillus sphinx*) – sont relativement proches de l'homme génétiquement et immunologiquement ; ils sont infectés naturellement par des virus de

Notre sponsor



l'immunodéficience. En revanche, ils ne développent pas de pathologie après infection par des virus de l'immunodéficience.

Les macaques, singes d'Asie, dont le macaque rhésus (*Macaca mulata*), constituent les meilleurs modèles de la physiopathologie du VIH. Proches de l'homme génétiquement et immunologiquement, leur génome a été séquencé (13 avril 2007), et ils développent une pathologie similaire au sida humain quand ils sont infectés par un virus de l'immunodéficience. Leurs inconvénients sont leur grande hétérogénéité génétique et les coûts et lourdeurs des expérimentations et du maintien en captivité.

Quelles études chez le macaque ?

En recherche fondamentale, le modèle macaque permet d'étudier les premiers événements survenant dans les quelques heures à quelques jours suivant l'infection, ainsi que la dissémination virale, les défenses immunitaires précoces et tardives dans le sang et les différents organes et cellules impliqués dans l'immunité, les réservoirs viraux, et les pathologies associées comme la tuberculose ou l'herpès.

On peut aussi analyser chez eux les facteurs de résistance car on connaît des populations qui développent plus rapidement la maladie (les macaques d'origine indienne) que d'autres (les macaques d'origine chinoise). À cette fin, on peut recourir à une approche gène-candidat, à une approche génomique en analysant sur des puces à ADN les profils d'expression des gènes impliqués dans les différents types de réponse immune, en comparaison de l'expression génique chez des espèces qui ne développent pas de pathologie.

Enfin, le macaque peut être utilisé pour tester des chimiothérapies préventives et thérapeutiques et dans le cadre du développement de vaccins.

Un bon modèle prédictif ?

Malheureusement, le modèle macaque s'est révélé peu prédictif jusqu'à présent. En témoignent les études portant sur les microbicides (gels applicables dans le vagin et dotée de propriétés microbicides) et sur les vaccins préventifs, qui se sont toutes soldées par des échecs. Par exemple, en janvier 2007, un essai clinique de phase III du gel de sulfate de cellulose a dû être stoppé en Afrique et en Asie car le produit facilitait l'infection par le VIH.

Pourquoi des failles dans la prédictibilité ? L'environnement immunologique est en fait rarement pris en compte dans les tests *in vitro* et *in vivo*. Ainsi l'échec en 2007 de l'essai vaccinal de Merck, STEP, à base d'un vecteur adénoviral porteur de trois gènes viraux, serait dû en partie au fait qu'un grand nombre de participants à l'essai étaient immunisés contre des adénovirus ; ils ont développé des réactions inflammatoires qui ont facilité le passage du virus.

Autre facteur d'échec, le micro-environnement muqueux et les fluides corporels jouent dans la pénétration du VIH et sur l'action des microbicides. Or ils ne sont jamais pris en compte. De plus, les conditions de laboratoire sont sans rapport avec les conditions d'utilisation réelles : par exemple, sur le long terme, les microbicides ont des effets inflammatoires qui modifient les muqueuses et facilitent le passage du virus.

Faut-il renoncer aux modèles prédictifs pour le sida ?

Non, car ils sont nécessaires pour comprendre les mécanismes fondamentaux mis en œuvre, notamment pour la primo-infection et le passage du virus. Ils permettent de surcroît de tester de nombreuses chimiothérapies et vaccinothérapies, et ainsi d'éviter de tester des produits qui n'auraient pas d'effets ou qui seraient néfastes. Au contraire : il faut affiner les tests *in vivo* et les essais précliniques, pour qu'ils correspondent plus à la « vraie vie », et pour mieux comprendre l'environnement biologique et immunologique et son rôle.

Discussion

Pierre Roques, CEA

Je travaille sur le modèle macaque d'infection par le VIH. En fait, ce modèle est souvent mal utilisé. Dans le cas de l'essai de Merck on est passé beaucoup trop vite à l'homme. Le macaque est considéré comme utile pour des études fondamentales mais rarement pour la préclinique. De plus,

Notre sponsor



l'argent manque souvent pour avoir les 6 ou 7 singes qui permettraient des interprétations statistiques fiables.

Amine Abina

Dans le cas de Merck, la souris aurait suffi à montrer que le produit ne marcherait pas.

Un participant

Une question pour Nokad. Les animaux vaccinés ont-ils moins de protéines circulantes ou est-ce les cellules productrices qui sont détruites ?

Amine Abina

Ce sont les anticorps qui neutralisent les protéines ; il n'y a pas de destruction cellulaire.

Un participant

Commence-t-on à connaître les différences entre homme et singes qui font que l'interaction du virus entraîne la disparition des cellules T CD4 chez l'homme mais pas chez le singe ?

Alice Michel-Salzat

C'est un gros sujet d'étude, bien sûr. On a pu observer des différences dans la mise en place des réponses T de type Th1 et Th2. La réponse des macaques est beaucoup plus forte et démesurée par rapport à celle qui est observée chez les singes africains. La raison est que le virus a coévolué avec les espèces mais les mécanismes ne sont pas connus. On dispose de peu d'indices car les recherches ont été tournées essentiellement vers les vaccins. Aujourd'hui, les échecs vaccinaux font que l'on retourne au fondamental pour comprendre les mécanismes d'interaction précoces.

Bernard Portha

Pour revenir au KO fonctionnel, quelle est la cinétique de disparition de la protéine ?

Amine Abina

Elle dépend beaucoup de la régulation et de la situation antigénique de chaque protéine. Dans le cas où la baisse d'une protéine induit une régulation avec une réversion de phénotype, il faut alors revacciner.

Bernard Portha, pouvez-vous dire un mot du modèle de diabète sur lequel vous travaillez ?

Bernard Portha

Pour étudier le diabète de type 2, le meilleur modèle spontané est le rat Goto-Kakizaki (GK). Nous utilisons aussi des modèles Néostrep, induits par la streptozotocine, un antibiotique qui détruit les cellules productrices d'insuline du pancréas, les cellules bêta. Ces modèles ont permis de mieux comprendre les mécanismes du diabète de type 2 et d'envisager la régénération des cellules bêta. Il est en effet possible, dans ces modèles, de régénérer ces cellules en administrant au nouveau-né diabétique une hormone naturelle, le GLP-1 (*glucose-like peptide-1*), ou ses dérivés. Des développements de produits mimant le GLP-1 ou inhibant l'enzyme qui dégrade cette hormone endogène sont en cours.

Les Transversales Santé reviennent dès Février 2009 !

Venez nombreux !

Un programme prévisionnel du 1^{er} semestre 2009 vous sera envoyé très prochainement.
Pour plus d'informations n'hésitez pas à contacter :

Virginie ATTYE
au 01 40 09 08 07

Notre sponsor

