

The logo for Hépatinov features the word "Hépatinov" in a grey sans-serif font. A pink line starts above the 'H', loops around the top and right, and ends as a small hook under the 'v'.

Hépatinov

Newsletter n°36 - juin 2016

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

Une étape importante dans une histoire déjà longue

Quand il y a plus de 5 ans nous planchions sur un programme d'IHU Foie, l'avenir paraissait incertain. Depuis, il y a eu le DHU Hépatinov, première concrétisation de ce projet, puis au sein d'Hépatinov la réflexion sur les thérapies innovantes et la création de CellSpace, lieu de réflexion et de fédération autour de la bio-ingénierie, puis la première tentative de RHU, encore un peu désorganisée et enfin cette deuxième tentative transformée avec la reconnaissance et le financement du projet iLite. Ce chemin nous a fait prendre conscience des nouveaux enjeux de la recherche biomédicale et de la nouvelle organisation de la médecine, moins autour d'organes que de grands programmes transversaux innovants. C'est probablement dans cette perspective qu'il faudra continuer de réfléchir, de progresser et de s'inscrire dans les futurs appels d'offre. En attendant, merci à tous ceux qui se sont engagés dans iLite et savourons ce moment !



Jean-Charles DUCLOS-VALLEE
Coordinateur du DHU Hépatinov
jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr



Dominique FRANCO
Cellspace
dominique.franco@aphp.fr

2. iLite enfin élu !

Le projet iLite a été retenu parmi les dix projets sélectionnés par le jury international du deuxième appel d'offre RHU. C'est une grande satisfaction pour Hepatinov qui avait mis la bio-construction de foie parmi ses projets prioritaires et pour CellSpace qui lançait il y a deux ans l'idée d'un projet fédérateur interdisciplinaire sur la construction de tissus et d'organes par bio-ingénierie. Ce succès est avant tout un travail d'équipe pour définir le projet le plus adapté et le rédiger dans les formes exigées par l'appel d'offre. L'interdisciplinarité a été à toutes les pages de cette rédaction, de l'APHP aux universités et à l'INSERM, au CNRS de l'Université de Technologie de Compiègne à l'ENS Cachan, au CEA et à l'INRIA, des chercheurs académiques aux PME. Le financement de ce projet est une étape importante dans le développement d'Hepatinov et de CellSpace. Il va permettre de mettre en route des travaux spécifiques d'ingénierie de vaisseaux, de voies biliaires, de mini-tissus hépatiques, de foie sur puce et de finaliser le projet de foie bio-artificiel externe. C'est aussi la concrétisation au sein de notre université d'un projet bio-médical très innovant dans un domaine encore peu développé en France et en Europe. iLite conforte enfin la collaboration entre la recherche académique et l'industrie, un moteur indispensable à la recherche translationnelle.

La sélection de ce projet, en compagnie du projet Lumière porté par Gustave-Roussy et Torino, faisant suite au projet Bioart-Lung de Torino financé l'année dernière, est une belle image de l'impact des DHU dans l'innovation. Espérons que ces projets seront l'occasion de faire entrer encore plus la faculté de Médecine dans l'université Paris-Sud et dans Paris-Saclay. Ces projets devraient être l'occasion de développer de la propriété intellectuelle, des brevets, des start-up, et de faire entrer notre monde académique dans la création d'entreprise.

Un certain nombre des thématiques développées par iLite et Bioart-Lung sont très proches. Pour l'avenir, l'intérêt de ces deux RHU est de mettre en commun leur expertise, leur savoir-faire et leurs connaissances pour en faire un poids lourd de l'innovation française dans le domaine de la bio-ingénierie et répondre à des appels d'offre français, européens ou internationaux dans ce domaine.

De beaux jours en perspective !



Jean-Charles DUCLOS-VALLEE
Coordinateur du DHU Hépatinov
jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr



Dominique FRANCO
Cellspace
dominique.franco@aphp.fr

3. Boundary caps : source of skin neurogenic stem cells

Neural crest cells transiently emerge from the dorsal part of the developing vertebrate neural tube, rapidly migrate over long distances and give rise to several non-neural cell types as well as neuronal components of the peripheral nervous system (PNS). In the PNS, in addition to Schwann cells and various types of neurons, the NC gives rise to boundary cap (BC) cells, which are present transiently along the neural tube, at the nerve root entry and exit points, and express the *Krox20* gene. Using lineage-tracing experiments with a *Krox^{Cre}* mouse line in combination with Cre-inducible fluorescent reporter, we have previously demonstrated that *Krox20*-expressing BC cells migrate along the nerve roots to the dorsal root ganglia (DRG). In the nerve roots, they give rise to the entire Schwann cell component and, in the DRG, to the subpopulation of sensory neurons. These properties led us to investigate the fate of BC cells in the adult, where *Krox20* tracing cannot be performed. Instead, we performed in vivo tracing of BC derivatives with *Prss56^{Cre}* mice, as we have shown recently that this gene is also specifically expressed in BC cells. By using this system we made the following unexpected observations: (i) in addition to sensory neurons and Schwann cells, the *Prss56*-expressing BC cells from the ventral root migrate along peripheral nerves to the skin; (ii) in the neonatal and adult skin, BC derivatives are present along nerves innervating hypodermis and dermis, as well as nerve terminals and correspond to Schwann cells, endoneurial-like fibroblasts and neurogenic progenitors, potentially stem cells (BC-NSC); (iii) in vitro and after transplantation into the adult DRG, BC-NSC isolated from skin have the capacity to self-renew and differentiate into a variety of cell types, including neurons, Schwann cells, and several types of mesodermal derivatives. Because of their broad differentiation potential and their easy access, these particular stem cells population appear promising for regenerative medicine. The ongoing work aims to identify markers of BC-NSC in mouse and human skin that are necessary for their isolation and further manipulation and to investigate regenerative potential of the BC-NSC by transplanting them into lesion sites in three experimental models: stroke, focal demyelination of the spinal cord and mechanical injury of nerve roots. Interestingly, in the adult, BC derivatives are present in the nerve roots and nerve terminals in the skin, two locations where the cutaneous and plexiform benign tumors, called neurofibromas (NFBs) develops in patients who suffer from type 1 neurofibromatosis (NF1). NF1 is one of the most common genetic disorders, affecting 1 in 3000 individuals worldwide, and is caused by heterozygous inactivation of the tumour suppressor gene *NF1* that predisposes patients to develop NFBs. These data are consistent with the hypothesis that BC cell derivatives may be targets for *Nf1* loss in NFBs, in both plexiform and cutaneous forms. To explore this possibility, we have generated mice carrying biallelic *Nf1* deletion in BCs and their progeny. Consistently, these *Nf1* mutant mice develops cutaneous and plexiform NFBs from 5 month of age. In conclusion, to our knowledge, this system constitutes the first murine model that faithfully recapitulates the human NF1 disease, in particular the development of cutaneous NFBs, which have never been reported in previous animal models. As inactivation of *Nf1* in the PNS is restricted to BC cells and their derivatives, this clearly identifies this population as the cellular origin of NFB and make this model a valuable genetic tool for fundamental and applied research in the field of neurofibromatosis.



Piotr TOPILKO

PhD

Developmental Biology Section, IBENS

INSERM U 1024, CNRS UMR 8197

Ecole Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm

topilko@biologie.ens.fr

4. Sup'Biotech :

Sup'Biotech est un établissement d'enseignement supérieur privé qui a ouvert ses portes et a accueilli ses premiers étudiants en septembre 2004. Sup'Biotech est situé sur la commune de Villejuif dans le Val de Marne (66 rue Guy Môquet) et bénéficie ainsi d'une dynamique territoriale avec la proximité du biocluster Cancer Campus, de quatre hôpitaux (Gustave Roussy, Paul Brousse, Paul Guiraud et Kremlin Bicêtre), de la faculté de médecine de l'université Paris Sud, d'une pépinière d'entreprises dédiée aux Biotechnologies (Villejuif Bio Park) et d'un incubateur dédié aux technologies numériques et à la santé (Creative Valley). Sup'Biotech est également ancré dans l'écosystème du pôle de compétitivité Medicen Paris région en étant membre depuis la création du pôle et impliqué dans la commission Formation du pôle. Sup'Biotech entretient des liens étroits avec le Genopole et le think tank Adebiotech (placements réguliers de stagiaires et de diplômés, co-organisation d'évènements interprofessionnels...). L'école Sup'Biotech est membre de IONIS Education Group, premier groupe privé d'enseignement supérieur en France (autres écoles : EPITA, ESME Sudria, IPSA, EPITECH, ISG...).

Pour répondre aux besoins de compétences exprimés par les entreprises de ce large secteur d'activité, Sup'Biotech a mis en place un cursus pédagogique mêlant sciences du vivant, gestion de projet et ouverture à l'international et propose à ses quelques 600 étudiants un parcours de 5 années après le bac sanctionné par un titre «d'Expert(e) en ingénierie des biotechnologies» de niveau 1 enregistré au RNCP. L'école est également reconnue par l'Etat.

Le cycle Bachelor, qui comprend les 3 premières années de la formation, correspond à un tronc commun avec la transmission de compétences génériques d'ingénieur appliquées aux Biotechnologies et fédérées autour d'un axe dominant alliant génie biologique et sciences de l'ingénieur sur lequel vient se greffer des enseignements transversaux (anglais, sciences humaines et sociales, économie...).

Un programme long de projets innovants commence aussi en 2ème année et se termine lors de la dernière année du cycle Expertise : les SBIP (Sup'Biotech Innovation Projects). Il s'agit d'une mise en situation professionnelle au cours de laquelle les étudiants, regroupés en équipes, doivent proposer une solution pour répondre à un besoin non pourvu dans les biotechnologies jusqu'à la présentation finale en dernière année devant un jury de professionnels.

Le cycle Expertise qui comprend les deux dernières années de la formation, vise l'acquisition de compétences génériques d'ingénieur plus approfondies avec un tronc commun mais aussi spécifiques avec deux options : une majeure professionnelle en lien avec une famille de métiers de cadres scientifiques (une au choix sur 3, Recherche & Développement, Bioproduction & Qualité ou Marketing & Management des produits) et une mineure sectorielle en lien avec un secteur d'activité concerné par les Biotechnologies (Santé, Agroalimentaire, Cosmétique, Environnement ou Bio-informatique)

Forte de l'excellence de ses laboratoires de recherche partenariale avec le CEA qui distingue deux pôles : Ingénierie de la Pluripotence (sécurisation active contre les infections atypiques à prions) et le LRPIA (sécurisation passive) et de ses propres laboratoires comme le B.I.R.L. (Bio-Informatics Research Laboratory) dédié à la Bio-informatique et le PBS (Pôle des Biotechnologies en Société), Sup'Biotech est en mesure de proposer à ses étudiants une offre diversifiée et de qualité afin de les orienter au mieux vers leurs futures carrières.



Vanessa PROUX

Sup'Biotech (Institut Supérieur des Biotechnologies de Paris)

Directrice Générale

Pôle de compétitivité Medicen Paris Région – présidente Commission Formation

vanessa.proux@supbiotech.fr

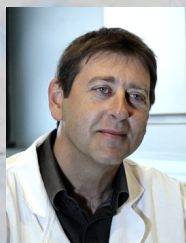
5. Diagnostic rapide et fiable de la maladie de Wilson par fluorescence aux rayons X. Un joli succès du centre de référence

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive rare. Elle est due à des mutations du gène ATP7B qui code pour un transporteur du cuivre. Les mutations du gène induisent une accumulation du cuivre dans le foie.

Le diagnostic de la maladie de Wilson reste un défi. Il est rendu difficile du fait du nombre important des mutations répertoriées (>500) et de la variabilité des symptômes cliniques. L'accumulation du cuivre peut induire différents degrés d'hépatite aiguë et chronique conduisant à la cirrhose, parfois associées à une anémie hémolytique ou à des troubles neuropsychiatriques. Le diagnostic est encore plus difficile chez les patients présentant des troubles neuropsychiatriques sans atteinte hépatique évidente. L'examen histologique n'est pas non plus suffisamment spécifique. La coloration des dépôts de cuivre ou la coloration indirecte de protéines associées au cuivre par des colorants histologiques sont largement utilisées pour évaluer l'accumulation de cuivre hépatique sur biopsie de foie. Malheureusement, la détection du cuivre dans les hépatocytes par ces méthodes est peu sensible et produit des faux-négatifs.

Nous avons mené des travaux visant à développer une méthode rapide et fiable pour le diagnostic de la maladie de Wilson sur la base de la composition élémentaire du tissu hépatique en utilisant la fluorescence aux rayons X. Ces travaux font l'objet d'une publication dans *The Journal of Pathology Clinical Research* dans le numéro du mois de juillet. La fluorescence aux rayons X est une technique non-destructive qui permet l'analyse quantitative simultanée de plusieurs éléments. Nous avons démontré que la fluorescence aux rayons X peut être réalisée sur des tissus frais ou congelés, ainsi que sur des tissus fixés inclus en paraffine. Sur coupes de tissus, la fluorescence aux rayons X permet d'étudier la distribution multi-élémentaire au niveau cellulaire tout en conservant la morphologie. L'irradiation d'une biopsie à l'aiguille permet d'obtenir quant à elle la composition élémentaire globale en moins de 30 minutes. Nous avons démontré que la fluorescence aux rayons X conduit à 100% de sensibilité et 97,6% de spécificité dans l'identification de la maladie de Wilson par rapport à d'autres maladies du foie telles que la cirrhose alcoolique, la cholestase chronique ou l'hémochromatose. La fluorescence X a permis de diagnostiquer chaque patient quelle que soit la présentation clinique hépatique ou la présentation d'une maladie neurologique, l'âge (pédiatrique ou adulte) ou le traitement suivi. Enfin, la méthode permet de diagnostiquer des patients faux-négatifs tels que ceux n'étant pas marqués par coloration histologique sur des coupes de tissu hépatique.

La méthode peut être mise en œuvre sur des instruments disponibles dans le commerce qui peuvent être facilement manipulés par du personnel clinique. Cette méthode rapide et fiable permettra de réaliser le diagnostic et le suivi des patients atteints de la maladie de Wilson et plus largement l'étude de maladies liées à l'homéostasie des métaux.



François LE NAOUR
Biologiste
INSERM -UMRS-1193
francois.le-naour@inserm.fr



Slavka KASCAKOVA
Biophysicienne
INSERM -UMRS-1193
slavka.kascakova@inserm.fr



Catherine GUETTIER
Anatomopathologiste
Service d'Anatomopathologie de l'hôpital Bicêtre et l'hôpital Paul Brousse
catherine.guettier@aphp.fr

6. Publications des membres d'Hepatinov Juin 2016 :

Hépatites virales

Hépatite C et co-infections VIH

Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation - The CO23 ANRS CUPILT study. Coilly A, Fougerou-Leurent C, De Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, Radenne S, Kamar N, D'alteroche L, Leroy V, Canva V, Lebray P, Moreno C, Dumortier J, Silvain C, Besch C, Perre P, Botta-Fridlund D, Anty R, Francoz C, Abergel A, Debette-Gratien M, Conti F, Habersetzer F, Rohel A, Rossignol E, Danjou H, Roque-Afonso AM, Samuel D, Duclos-Vallee JC and Pageaux GP. *Journal of hepatology*;2016.

New perspectives for preventing hepatitis C virus liver graft infection. Felmlee DJ, Coilly A, Chung RT, Samuel D and Baumert TF. *The Lancet. Infectious diseases*;16(6):735-45. 2016.

Hépatite E

[Severe genotype 4 acute autochthonous hepatitis E]. Le Dault E, Luciano L, Surcouf C, Roque-Afonso AM and Coton T. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*;2016.

Transplantation

2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-mediated Rejection. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, O'leary J, Randhawa PS, Feng S, Neil D, Colvin RB, Mccaughan G, Fung JJ, Del Bello A, Reinholt FP, Haga H, Adeyi O, Czaja AJ, Schiano T, Fiel MI, Smith ML, Sebagh M, Tanigawa RY, Yilmaz F, Alexander G, Baiocchi L, Balasubramanian M, Batal I, Bhan AK, Bucuvalas J, Cerski CT, Charlotte F, De Vera ME, Elmonayeri M, Fontes P, Furth EE, Gouw AS, Hafezi-Bakhtiari S, Hart J, Honsova E, Ismail W, Itoh T, Jhala NC, Khettry U, Klintmalm GB, Knechtle S, Koshiha T, Kozlowski T, Lassman CR, Lerut J, Levitsky J, Licini L, Liotta R, Mazariegos G, Minervini MI, Misdraji J, Mohanakumar T, Molne J, Nasser I, Neuberger J, O'neil M, Pappo O, Petrovic L, Ruiz P, Sagol O, Sanchez Fueyo A, Sasatomi E, Shaked A, Shiller M, Shimizu T, Sis B, Sonzogni A, Stevenson HL, Thung SN, Tisone G, Tsamandas AC, Wernerson A, Wu T, Zeevi A and Zen Y. *American journal of transplantation* ; 2016.

Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, Sanchez-Bueno F, Fabregat Prous J, Boleslawski E, Friman S and Porte RJ. *PLoS one*;11(6):e0156127. 2016.

Patient-derived xenografts from pediatric liver cancer predict tumor recurrence and advise clinical management.

Nicolle D, Fabre M, Simon-Coma M, Gorse A, Kappler R, Nonell L, Mallo M, Haidar H, Deas O, Mussini C, Guettier C, Redon MJ, Brugieres L, Rosa Ghigna M, Fadel E, Galmiche-Rolland L, Chardot C, Judde JG, Armengol C, Branchereau S and Cairo S. *Hepatology*;2016.

Innovation chirurgicale

Drop-out between the two liver resections of two-stage hepatectomy. Patient selection or loss of chance? Vigano L, Torzilli G, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, Castaing D and Adam R. *European journal of surgical oncology* ; 2016.

Central Hepatectomy versus Extended Hepatectomy for Malignant Tumors: A Propensity Score Analysis of Postoperative Complications. De'angelis N, Pascal G, Salloum C, Lahat E, Ichai P, Saliba F, Adam R, Castaing D and Azoulay D. *World journal of surgery*;2016.

Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goere D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Gregoire E, Navarro F and Pessaux P. *The British journal of surgery*; 2016.

Congenital bile duct cyst (BDC) is a more indolent disease in children compared to adults, except for Todani type IV-A BDC: results of the European multicenter study of the French Surgical Association. Ouaisi M, Kianmanesh R, Ragot E, Belghiti J, Wildhaber B, Nuzzo G, Dubois R, Revillon Y, Cherqui D, Azoulay D, Letoublon C, Pruvot FR, Roux A, Mabrut JY and Gigot JF. *HPB*;18(6):529-39. 2016.

Publications hors hépatopathies

Oncologie

Nestin expression on tumour vessels and tumour-infiltrating macrophages define a poor prognosis subgroup of pt1 clear cell renal cell carcinoma. Cros J, Sbidian E, Posseme K, Letierce A, Guettier C, Benoit G and Ferlicot S. Virchows;2016.

Immunologie

Characterization of the Expression and Function of the C-Type Lectin Receptor CD302 in Mice and Humans Reveals a Role in Dendritic Cell Migration. Lo TH, Silveira PA, Fromm PD, Verma ND, Vu PA, Kupresanin F, Adam R, Kato M, Cogger VC, Clark GJ and Hart DN. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950);2016.

Pédiatrie

DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, Gonzales E, Filhol E, Collardeau-Frachon S, Jeanpierre C, Henry C, Fabre M, Viremouneix L, Galmiche L, Debray D, Bole-Feysot C, Nitschke P, Pariente D, Guettier C, Lyonnet S, Heidet L, Bertholet A, Jacquemin E, Henrion-Caude A and Saunier S. Human mutation;2016.

Réanimation

French Intensive Care Society, International congress - Reanimation 2016. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Chiche A, Brouqsault-Dedrie C, Fayolle C, Minacori F, Alves I, Barrailler S et al. Annals of intensive care;6(Suppl 1): 50. 2016

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

Secrétariat: Claire PILLEVESSE : 01.45.59.34.33 : claire.pillevesse@aphp.fr