

> Les Ambitions de Montpellier-Infectiologie

L'objectif est d'être leader dans l'étude des processus responsables des maladies infectieuses y compris infections émergentes et cancers.

Pour cela il s'appuie sur :

- Le secteur, unique en Europe, de l'écologie avec l'étude du pathogène dans son environnement, des réservoirs animaux en passant par les vecteurs.
- Le développement d'outils de diagnostic et de médicaments innovants.

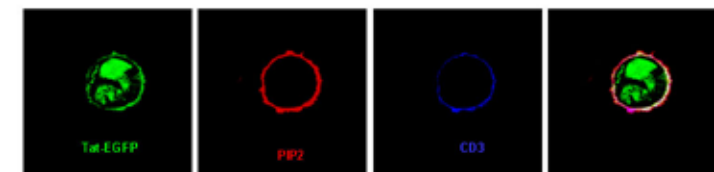
- Le développement thérapeutique grâce à une puissante interface biologie-pharmacologie-chimie.

- Un centre de soins et un lieu d'évaluation de thérapies innovantes.

- Une synergie entre ses compétences académiques et ses entreprises.

> Une référence internationale en infectiologie

Au cours de sa vie, tout individu est exposé à des agents infectieux, responsables d'infections asymptomatiques ou de syndromes de gravité variable. Les équipes du CHU traitent ces pathologies multiples et ont acquis une expertise internationale pour le SIDA (cohorte de 1900 patients).



Visualisation par microscopie à fluorescence de la localisation cellulaire d'une protéine recombinante tat-gfp (Protéine tat du virus de l'immunodéficience humaine) dans le noyau et à la membrane (fixation au Pip 2) sur des lymphocytes primaires activés © Bruno Beaumelle, CPBS.

Des équipes IRD-université sont impliquées dans le suivi et le traitement de patients atteints de maladies transmissibles en Afrique (VIH-SIDA, tuberculose, paludisme).

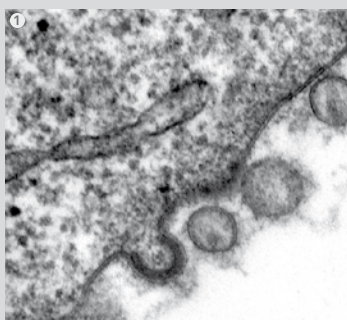
Montpellier héberge l'une des plus fortes concentrations nationales d'équipes partenaires de l'Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites

(Etablissements universitaires, CNRS, INSERM, IRD).

Des équipes IRD et EID sont des acteurs de la lutte contre les insectes nuisants et vecteurs en France et "au Sud" (Afrique, Caraïbes et Amérique du Sud, Asie, Océan Indien). Avec l'évolution des écosystèmes, la partie Camarguaise de notre région est propice au développement de maladies infectieuses transmises par des vecteurs (moustiques vecteurs des virus West Nile, Dengue et Chikungunya) ou par les flux migratoires de la faune sauvage (spectre de pandémie grippale). Le CIRAD coordonne un programme Européen d'étude de la dynamique de propagation des épidémies par les migrateurs et les vecteurs.

Montpellier possède un centre national de référence pour les Leishmanioses, et des centres associés (l'Etablissement français du sang pour le diagnostic haut débit des agents infectieux dans les prélèvements sanguins).

Les services hospitalo-universitaires en maladies infectieuses et cancérologie sont engagés dans de nombreux essais d'armes thérapeutiques du futur dirigées contre les agents pathogènes ou utilisées dans le traitement des cancers induits par des agents pathogènes.



1 Bourgeonnement cellulaire du virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 : Visualisation en microscopie électronique des bourgeons viraux (épaississements sous membranaires) et de particules virales libérées dans le milieu extracellulaire © Bernard Gay, CPBS.

2 Le pathogène intracellulaire Brucella suis en contact avec la surface de sa cellule hôte, le macrophage. Observation en microscopie électronique à balayage © Safia Ouahrani-Bettache, CPBS.

3 Visualisation en microscopie électronique d'une particule virale VIH-1 isolée (image colorisée). La capside contenant le génome rétroviral est observable sous la forme d'un tronc de cône présent au centre du virion. La particule est enveloppée par une bicouche lipidique d'origine cellulaire © Bernard Gay, CPBS.

> Quelques axes pionniers de recherche :

- Mécanismes de latence et de chronicité ;
- Relation entre signalisation cellulaire et cycle cellulaire, activation apoptose, autophagie ;
- Histones acétylases/déacétylases et expression des pathogènes ;
- Mécanismes d'invasion de croissance et de virulence des agents du paludisme, de la toxoplasmose et de la tuberculose ;
- Transcription antisens chez les rétrovirus ;
- Défenses innées dont microRNA ;
- Cancers viro-induits ou bactéri-induits ;
- Infections virales (HCV et HBV) et cellules hépatiques adultes ;
- Evaluation clinique de nouvelles molécules et stratégies anti-infectieuses ;
- Ciblage et vectorisation d'agents anti-infectieux ;
- Définition de nouvelles cibles bactériennes, virales et parasitaires ;
- Conception synthèses et évaluations de molécules originales avec des activités anti-infectieuses ;
- Etudes sur les agents pathogènes non conventionnels et pathogènes émergents.

> Quelques réussites

Des candidats vaccins et des candidats médicaments (anti-viraux, anti-bactériens, anti-parasitaires), issus des recherches régionales sont actuellement à différentes phases de recherche clinique chez l'homme.

Idenix est une société présente en France et aux Etats-Unis, cotée au NASDAQ, incubée au sein du CNRS en partenariat avec l'Université Montpellier 2. Cette société recherche et développe des médicaments antiviraux.

Une collaboration d'équipes CNRS UM2/UM1 a conduit à des molécules originales contre le paludisme en cours d'essais cliniques chez l'homme (développement avec Sanofi-Aventis).

> Quelques publications majeures <

- Van Heuverswyn et al. Nature 2006
Keele et al. Science 2006.
Identification de réservoirs viraux SIV chez le Chimpanzé à l'origine de la pandémie humaine à HIV-1.
- Yeung, Benkirane, Jeang, Retrovirology 2007
Corbeau PLOS Pathogens 2008.
Le monde des micro-RNA : la découverte des microRNA cellulaires et viraux offre un nouvel éclairage sur la régulation post-transcriptionnelle, sur les mécanismes de latence et la notion de réservoirs viraux.
- Mesnard, Barbeau, Devaux, Blood 2006
Landry et al. Retrovirology 2008.
La transcription anti-sens : Après la découverte d'une protéine codée par un mRNA anti-sens du virus HTLV-1, on réalise maintenant que le principe est assez général et que d'autres rétrovirus (HTLV-II, HIV-1) utilisent la transcription anti-sens pour produire des protéines qui semblent jouer un rôle majeur dans les processus physiopathologiques. Les rétrovirus avaient déjà la capacité d'utiliser les 3 cadres de lectures, avec la transcription anti-sens on découvre comment tirer le maximum d'information à partir d'un tout petit génome.
- Petitjean et al. Retrovirology 2007.
Les cellules CD4+ au repos infectées par HIV peuvent porter des formes non intégrées du virus, c'est un réservoir viral qui peut être réactivé par une stimulation. Cet effet peut être empêché par un traitement anti-intégrase. Ces travaux ouvrent des perspectives pour aller éradiquer les réservoirs viraux chez les patients infectés.
- Soret et al. PNAS 2005 Bakkour et al PLOS Pathogens. 2008.
Les protéines cellulaires qui contrôlent l'épissage des ARN viraux comme cibles thérapeutiques : Une nouvelle stratégie thérapeutique anti-HIV est en développement qui consiste à bloquer l'épissage des ARN viraux en ciblant les protéines dites SR. C'est le cas d'IDC16 un molécule qui cible ASF/SF2 et démontre une bonne activité anti-HIV en cultures de cellules infectées (Projet développé avec Eurobiomed).
- Manel et al. Cell 2003.
Montel-Hagen et al. Cell 2008.
Identification de molécules cellulaires impliquées dans l'infection : le transporteur de glucose GLUT-1, un récepteur de la famille des récepteurs 12TM, est requis pour la liaison HTLV à sa cible et l'infection par HTLV-1.
- Denizot et al. Autophagy 2008.
L'autophagie joue un rôle important dans la déplétion des cellules CD4+ : les cellules qui expriment les glycoprotéines virales (gp120/gp41) induisent l'autophagie de cellules CD4 non infectées. Ce processus de signalisation cellulaire est en lien direct avec la physiopathologie SIDA.
- Alahari et al. PLOS One 2007.
Une nouvelle approche thérapeutique de la tuberculose : les processus infectieux de M. tuberculosis requièrent des molécules associées à la paroi mycobactérienne. Le thiacetazone, est une nouvelle pro-drogue activée par la mono-oxygénase de la bactérie. Une fois activée, elle inhibe des méthyltransférases impliqués dans la cyclopropanation des acides mycoliques de la paroi bactérienne. Ce phénomène contrôle la persistance de la bactérie dans son hôte et l'immunomodulation.
- Toupet et al. PLOS One 2008.
Approche thérapeutique expérimental contre les agents non conventionnels de type prion : Deux injections de lentivirus dominant négatif, suffisent à augmenter le temps de survie moyen chez les souris infectées.
- Ponçon et al. Emerg. Inf. dis. 2007.
L'étude des populations de vecteurs suggère qu'il existe un risque significatif de ré-émergence du paludisme/malaria (Vecteur Anopheles hyrcanus) et de virus West Nile (Vecteur Culex modestus) en Camargue ainsi qu'un risque d'introduction du virus Chikungunya (Vecteur Aedes Albopictus)

Contacts

Blanchard Jean-Marie (jean-marie.blanchard@igmm.cnrs.fr)
Delaporte Eric (eric.delaporte@mpl.ird.fr)
Devaux Christian (christian.devaux@univ-montp2.fr)
Fontenille Didier (didier.fontenille@mpl.ird.fr)

Martinez Dominique (martinez@cirad.fr)
Maurel Patrick (patrick.maurel@inserm.fr)
Périgaud Christian (perigaud@univ-montp2.fr)
Renaud François (francois.renaud@mpl.ird.fr)

Reynes Jacques (j-reynes@chu-montpellier.fr)
Van de Perre Philippe (p-van_de_perre@chu-montpellier.fr)
Verdier Jean-Michel (verdier@univ-montp2.fr)
Viat Henri (viat@univ-montp2.fr)



Montpellier infectiologie

Savoir pour prévenir



Le pôle de recherche en infectiologie de Montpellier

> Tradition, excellence et dynamisme

La région Languedoc-Roussillon est la 4^e de France pour la création d'entreprises innovantes. Montpellier accueille 70 000 étudiants pour des formations universitaires de haut niveau et 6000 chercheurs travaillant au sein d'organismes

"Montpellier-Infectiopole contribue au développement territorial et à la visibilité internationale"

KPMG) ville Européenne la plus attractive pour implanter une entreprise ; on y compte plus de 120 PME innovantes dans le domaine biomédical avec plus de 3000 emplois (Sanofi-Aventis, Horiba ABX, Bausch & Lomb...)

Montpellier-Infectiologie est un pôle de référence à visibilité mondiale dans la recherche sur les maladies infectieuses avec pour particularité une orientation vers le Sud. Près de 80 personnes dans les structures hospitalo-universitaires (CHU et CRLC), plus de 430 scientifiques appartenant aux Universités et grands instituts de recherche (CNRS, INSERM, IRD, CIRAD, INRA) travaillent sur la thématique des maladies infectieuses. Cette force de recherche assure un continuum allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique et translationnelle incluant des développements diagnostiques et thérapeutiques. L'activité des équipes se traduit par plus de 500 publications internationales et environ une centaine de brevets dans les 4 dernières années. En complément, le pôle agronomie-environnement dispose d'un fort potentiel de recherche dans l'étude des agents pathogènes des animaux et des plantes et d'un puissant secteur dédié à l'étude des insectes vecteurs et à la dynamique des pathogènes dans l'environnement.



Une force d'intervention, un capital d'innovation et d'avenir

Pôle d'excellence d'Université de Montpellier - Sud de France, Montpellier-Infectiologie est membre du "Réseau thématique de recherches et soins" (RTRS) associant Marseille, Montpellier et Nice.
2^e pôle français pour les essais cliniques et co-créateur du pôle de compétitivité ORPHEME devenu Eurobiomed.

A Montpellier, c'est l'alchimie réussie entre passé et avenir.
 Ci-dessus : l'Unité Pédagogique Médicale sur le site Arnaud de Villeneuve.
 Ci-contre : détail de l'entrée principale du bâtiment historique de la faculté de Médecine.



> Des Recherches de renommée internationale dans des axes d'avenir

● **Etudes pluridisciplinaires sur les processus infectieux**
 Par la diversité des approches de ses laboratoires, Montpellier-Infectiologie couvre tout l'éventail des recherches fondamentales sur la biologie cellulaire et moléculaire des processus infectieux (relation cellule hôte-pathogène ; processus pathologiques au niveau de l'organe et de l'individu).

● **Développements en pathologies tropicales**
 Cette recherche bénéficie de l'exceptionnel potentiel des équipes d'infectiologie spécialisées dans les pathogènes pour l'homme et/ou les vecteurs.

● **Développement de l'interface Biologie-Chimie**
 Sur la carte de France de la recherche, Montpellier se caractérise par sa concentration de biologistes et chimistes du médicament. Il s'agit là d'un atout majeur pour le développement de nouvelles molécules thérapeutiques et vaccins dans le domaine de l'infectiologie.

● **Développement de l'interface Biologie-Ecologie**
 Des programmes sont en cours pour l'étude de la biologie, la génétique et l'écologie des vecteurs et leurs interactions avec l'environnement naturel et anthropique.

● **Développement de l'interface Biologie-Sciences humaines et Sociales**
 Plusieurs équipes de l'université Montpellier 3 sont susceptibles d'apporter des compétences complémentaires à ce secteur en matière de géographie de la santé et prévention des risques. Des équipes de l'université Montpellier 1 peuvent contribuer en matière d'économie de la santé. Enfin, les différentes universités de Montpellier participent au développement de la bio-éthique.

① Cellules T CD4 marquées avec Dil Cell Tracker, (en rouge), un marqueur fluorescent de membranes cellulaires. Ces cellules récupèrent le marquage après contact avec des cellules HEK Dil Cell Tracker positives, exprimant l'enveloppe du VIH-1 à leur surface. Cette méthode permet de suivre le transfert de lipides membranaires entre cellules en co-culture © Mihayl Varbanov, CPBS.
 ② Autophagie dans des lymphocytes T CD4+ non infectés après contact avec des cellules infectées par le VIH-1 © Martine Biard-Piechaczyk, CPBS

→ Une chaîne complète allant du diagnostic au développement thérapeutique

Des partenariats et des soutiens financiers permettent à Montpellier-Infectiologie de développer les fruits de ses recherches :

- Eurobiomed, pôle de compétitivité Santé birégional Sud Languedoc-Roussillon et PACA ;
- Infectiopoê Sud, Réseau thématique de recherches et soins (RTRS) ;
- Languedoc-Roussillon Incubation, une agence dédiée aux entreprises innovantes ;
- Transfert-LR, une agence d'accompagnement et financement de projets technologiques ;
- De grandes entreprises du secteur pharmaceutique (Sanofi-Aventis, Biorad, Horiba-ABX, Bausch & Lomb) et des Biotech (Idenix, Cezanne,...) ;
- Cap Gamma et Cap Delta, deux hôtels d'entreprises dédiés à la biopharmacie et de nombreuses startups, incubées dans les unités de recherche, dépendant du BIC (Business Incubator Center), une pépinière d'entreprises de l'Agglomération de Montpellier.



> Des projets d'avenir en plates-formes de haute sécurité

Trois grandes plates-formes complémentaires, dédiées à l'étude des maladies infectieuses vont renforcer la visibilité mondiale en infectiologie. Elles représentent de lourds investissements entrant dans le cadre du plan Etat-Région 2007-2013.

● **Criblage pharmacologique classe 3 CEMIPAI**
 Plate-forme de grande capacité (400m²), elle disposera d'équipements pour le criblage de candidats médicaments contre les agents pathogènes. Elle sera ouverte au monde industriel (projet CEMIPAI, Etat-Région-établissements livraison 2011)

● **Animalerie classe 3 RAM**
 Le réseau des animaleries de Montpellier a comme objectif de mettre au service de la communauté scientifique l'ensemble

des moyens en animaleries pour l'expérimentation animale au meilleur niveau Européen. Il faut en particulier mentionner l'existence de deux animaleries A3 pour étudier les agents pathogènes de classe 3.

● **Vectorologie avec insectarium classe 3**
 Toutes les équipes qui s'intéressent aux agents infectieux transmis aux hommes et/ou aux animaux par des vecteurs, en particulier les pathogènes émergents et réémergents, doivent pouvoir travailler sur des insectes infectés. Une expertise existe déjà à Montpellier avec les meilleures équipes Européennes sur les vecteurs et plusieurs groupes qui travaillent sur ces agents pathogènes (projet VECTOPOLE Etat Région-établissements livrable en 2009).

> Des partenariats académiques et industriels prestigieux

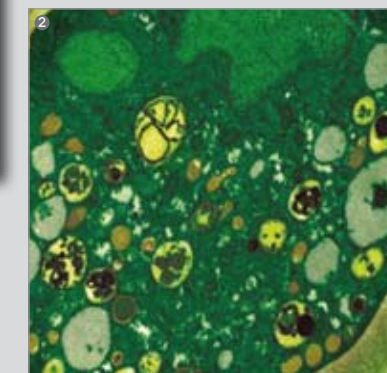
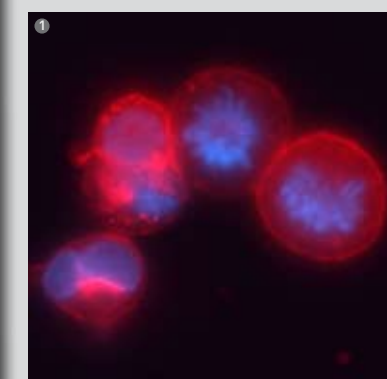
- Des partenaires publics majeurs : CNRS, l'INSERM, IRD, INRA, CIRAD, l'EFS, l'EID.
- Des partenaires privés avec de grands laboratoires pharmaceutiques implantés dans la région : Sanofi-Aventis, Idenix, Bio-Rad, Horiba-ABX, Cezanne ou des PME et startups de la région.
- Des financements européens : Programme Eden, 6^e PCRD, FP7.
- Des financements nationaux : FUI, Agence Nationale de Recherche, Agence

Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites, Agence Inter-établissements pour la Recherche et le Développement, Fonds du Ministère des Affaires Etrangères, RTRS Infectiopoê Sud, Programmes des établissements publics de recherche.

● **Montpellier-Infectiologie obtient également le soutien financier d'associations caritatives :** Sidaction, Fondation pour la Recherche Médicale, Association pour la recherche contre le Cancer, Ligue Nationale Contre le Cancer.

Des plates-formes de très haute technologie pour une recherche de pointe

- Nombreuses plates-formes de laboratoires de haute sécurité classe 3 (lifr122.cnrs.fr)
- Un réseau d'animaleries de Montpellier (RAM) dont une animalerie de haute sécurité classe 3 (lifr122.cnrs.fr/ram) et une animalerie classe 3 pour les "gros animaux".
- Une plate-forme de pharmacologie-criblage de candidats médicaments (lifr3.igf.cnrs.fr/pf/pharmacologie/index.htm)
- Une plate-forme de protéomique fonctionnelle (lifr3.igf.cnrs.fr/pf/proteome/index.htm)
- Une plate-forme transcriptome (lifr3.igf.cnrs.fr/pf/transcriptome/002.htm)
- Une plate-forme d'imagerie (mri.cnrs.fr)
- Un centre de ressources biologiques correspondant OMS en parasitologie
- Une unité de thérapie cellulaire et génique à vecteurs viraux
- Un institut de recherches clinique, translationnelle et interventionnelle en infectiologie (projet I2M inscrit dans le plan Campus).
- Un projet de plate-forme GEPETOS destinée à identifier et caractériser des cellules rares, dont celles infectées par des agents pathogènes.



Les principaux laboratoires dans le secteur de l'infectiologie et partenaires académiques associés

- Le Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé (CPBS),
- Le Laboratoire de Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques (DIMNP),
- Les équipes d'infectiologie et épidémiologie des Centre IRD et CIRAD de Montpellier,
- L'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM),
- L'Institut de Génétique Humaine de Montpellier (IGH),
- Le Centre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire (CRBM),
- L'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) pour la recherche de médicaments anti-infectieux,
- L'INSERM U-632 de Physiologie hépatique,
- L'Institut de recherche clinique, translationnelle et interventionnelle en infectiologie (I2M), en projet.



① L'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM).
 ② Futur bâtiment du Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé (CPBS) et du Centre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire (CRBM).
 ③ CIRAD (Baillarguet).
 ④ IRD (Agropolis).

Montpellier-Infectiologie regroupe plus de 30 équipes de recherche réparties autour d'unités (Instituts, centres, laboratoires), associant les grands organismes publics (CNRS, INSERM, IRD, INRA, CIRAD), les universités, et un réseau d'établissements hospitalo-universitaires (avec en particulier les services de maladies infectieuses, de virologie-bactériologie-parasitologie, et d'immunologie du CHU).

