

Ecole Interfacultaire de Bioingénieurs
Campus du Solbosch – CP 165/05
Avenue F. D. Roosevelt, 50
B-1050 Bruxelles (Belgium)
Tél. 32 -2 2 650 29.03 – Fax 32-2 650 35.38
<http://www.ulb.ac.be/interfac/eib>
<http://www.ulb.ac.be/facs/bioing/MFE.html>

PROPOSITIONS DE THEMES DE MEMOIRES DE FIN D'ETUDES (dernière mise à jour : janvier 2014)

Identification de marqueurs diagnostics par microscopie infrarouge de tissus cancéreux (2 projets):

Le but des deux projets, l'un sur le cancer du sein, l'autre sur le mélanome, est d'aborder une nouvelle voie de recherche à visée diagnostique basée sur une signature globale de l'ensemble des molécules cellulaires via leur spectre infrarouge. Cette signature spectroscopique contient des éléments en provenance du protéome, du lipidome et du métabolome. Les bandes d'absorption infrarouges peuvent généralement être attribuées aux principales familles de molécules: protéines, lipides, ARN, ADN et glycosylations. C'est donc une observation quantitative et qualitative de milliers de vibrations moléculaires qu'offre la signature spectrale dans l'infrarouge.

Depuis peu, une nouvelle technologie permet de réaliser des réseaux de plusieurs milliers de détecteurs indépendants. Couplée à un microscope infrarouge, cette technologie permet de superposer à l'image du microscope optique classique une image basée sur des spectres infrarouges. Brièvement, à chaque pixel de l'image est associé un spectre infrarouge. L'image infrarouge représente soit l'absorbance à un nombre d'onde particulier, soit une combinaison d'absorbances qui caractérise les cellules observées.

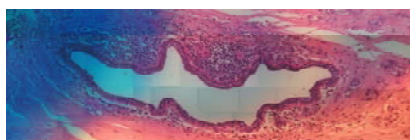


Image en lumière visible d'une coupe colorée H&E

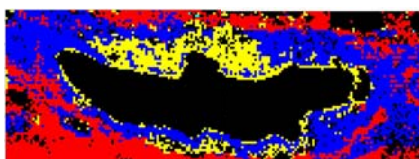


Image infrarouge montrant l'infiltration de lymphocytes (jaunes) dans la tumeur (bleue)

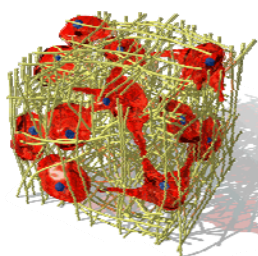
Ces projets de recherche sont réalisés en collaboration avec l'équipe du Professeur Dr Sotiriou (Institut Bordet) dans le cadre du cancer du sein et avec le Dr. Speiser (Lausanne) pour le mélanome. Dans chaque cas le but sera d'établir un nouvel outil diagnostique et pronostique basé sur la richesse du spectre infrarouge des tissus.

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Erik Goormaghtigh |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | egoor@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 86 |
| Campus | Plaine |

Signatures spectrales FTIR de lignées cellulaires de tumeurs mammaires:

L'objectif principal du projet est d'établir une signature spectrale infrarouge de lignées cancéreuses mammaires en culture en 3 dimensions.

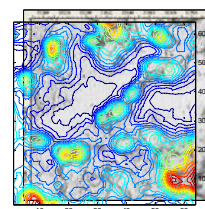
L'hétérogénéité des tumeurs rend impossible une caractérisation spectrale de types tumoraux dans les tissus. En culture en 3 dimensions dans des gels, les cellules tumorales présentent les mêmes phénotypes que dans les tissus et expriment les mêmes gènes. Traitées comme des échantillons obtenus par chirurgie, elles peuvent apporter les signatures spectrales caractéristiques de lignées tumorales spécifiques.



Culture 3D



Coupe au microtome



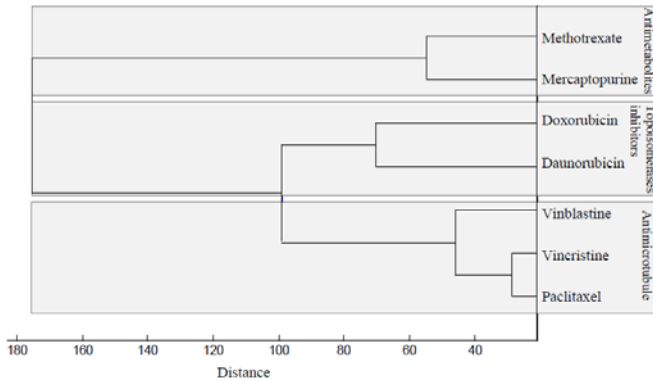
Microscopie infrarouge

Une fois cette caractérisation réalisée pour une série de lignées représentatives des différentes classes de tumeurs, nous établirons un parallèle entre leur signature infrarouge et les caractéristiques moléculaires. L'analyse transcriptomique est déjà disponible pour 25 lignées en cultures 2-D et 3-D. A plus long terme nous tenterons d'imager les principaux phénotypes décrits sur des lames histologiques de tissus cancéreux sur base des données acquises au cours de ce projet.

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Erik Goormaghtigh |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | egoor@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 86 |
| Campus | Plaine |

Nouveaux modes d'action antitumoraux.

Les mécanismes par lesquels les molécules antitumorales connues agissent sur les cellules cancéreuses sont limités en nombre. Nous voulons mettre au point une nouvelle stratégie pour caractériser ces mécanismes et en découvrir de nouveaux. Ce travail est réalisé sur différentes lignées tumorales (cancer du sein) en culture. Les modifications du spectre infrarouge de ces cellules seront utilisées comme signature de l'impact des molécules thérapeutiques sur leur métabolisme.



Classification de spectres infrarouges de cellules exposées à 7 molécules anticancéreuses

3 groupes de spectres IR, 3 types de modes d'action pour 7 molécules utilisées cliniquement

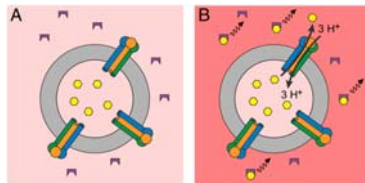
Actuellement il n'existe pas de moyen pratique de classer les molécules en fonction de leur mode d'action et donc de découvrir de nouvelles molécules ayant une activité originale. La stratégie classique qui consiste à sélectionner les molécules les plus toxiques pour des lignées de cellules tumorales est arrivée dans une impasse. Le classement hiérarchique des perturbations spectrales offre une nouvelle opportunité de découvrir de nouveaux modes d'action.

Le travail actuel se poursuit par l'étude de séries de polyphénols extraits de végétaux. Il semble que les polyphénols soient capables d'affecter tous les stades de la carcinogénèse en régulant positivement ou négativement les protéines impliquées dans les divers voies régulant la prolifération et différenciation cellulaire, l'apoptose, l'inflammation, l'angiogénèse et la métastatisation. Ce ciblage multiple constitue sans doute un avantage critique qui pourrait faire des polyphénols des agents anticancéreux du futur. On estime environ qu'entre 100000 et 200000 polyphénols existent dans la nature. La difficulté de la recherche de nouveaux agents anticancéreux vient précisément de la complexité de cette famille de molécules et de la diversité de leurs modes d'action décrits dans une pléthore de publications..

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Erik Goormaghtigh |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | egoor@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 86 |
| Campus | Plaine |

Etude du mécanisme de résistance bactérien aux ions métalliques

Certaines bactéries, dont *Cupriavidus metallidurans* CH34 est le modèle, ont développé des systèmes de résistance aux ions métalliques lourds leur permettant de croître dans des milieux fortement pollués par ces composés toxiques. Les capacités de *Cupriavidus metallidurans* CH34 de résistance multiple en font un organisme idéal à la fois pour l'étude de processus de bioremédiation (dépollution par voie biologique) et pour la compréhension de mécanismes fondamentaux liés à la régulation des concentrations intracellulaires en ions métalliques. Parmi les différents systèmes de résistance développés par cette bactérie, nous nous intéressons plus particulièrement aux mécanismes de rejet de ces composés toxiques hors de la cellule via un complexe protéique traversant de part en part les deux membranes bactériennes. Nous étudierons la relation fonction-structure pour les trois protéines formant ce complexe afin de comprendre le mécanisme de transport.



Protéoliposome avec un transporteur de Zn²⁺ avec et sans gradient de pH

Une meilleure compréhension de ce processus de rejet des ions métalliques devrait contribuer à une meilleure utilisation des bactéries résistantes dans le cadre de processus de bioremédiation de sites pollués ou au contraire de proposer de nouvelles molécules permettant d'inhiber la croissance de bactéries résistantes là où les ions métalliques (argent, cuivre) sont utilisés comme bactéricide. Cette étude pourrait également trouver une application dans la lutte contre certaines bactéries pathogènes où une co-régulation de systèmes de résistance aux ions métalliques et aux antibiotiques a été mise en évidence.

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Guy Vandebussche - Erik Goormaghtigh |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | vbussche@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 82 |
| Campus | Plaine |

Effets des lipides sur la réponse immune et l'inflammation - utilisation de nouveaux dérivés lipidiques pour contrôler les processus cellulaires sous-jacents.

Nous identifions des lipides impliqués dans ces processus et nous testons l'activité de nouveaux dérivés à potentiel thérapeutique. Nous identifions au niveau moléculaire les cibles (récepteurs, cascades de signalisation) et nous proposons différentes applications. Le travail fait appel à la culture cellulaire et des tests d'immunodétection. L'encadrement est assuré par une post-doctorante, le promoteur et l'équipe comprend en outre 2 doctorants, le tout au sein du labo SFMB.

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Michel Vandebanden |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | mvdbrand@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 66 / 02 650 53 77 |
| Campus | Plaine |

Recherche appliquée et recherche avec l'industrie

Suivi de la glycosylation de protéines dans des vaccins: La fabrication de vaccins contre différents sérotypes bactériens implique l'ancrage de polysaccharides particuliers à des protéines. En collaboration avec GSK (GlaxoSmithKline Biologicals), nous tentons d'identifier et de quantifier ces polysaccharides. Le spectre infrarouge permet en effet de distinguer différents saccharides et permet également d'identifier les protéines et leur conformation. Il devrait donc nous permettre de mesurer à la fois la nature et la quantité de groupes saccharidiques fixés sur les protéines carrier lors de la fabrication de vaccins.

Ce travail sera réalisé avec la compagnie GSK, en grande partie dans les laboratoires de GSK

Contrôle de qualité et stabilité de protéines: Dans de nombreux secteurs, la nécessité de contrôler la production à chaque étape, d'identifier et de qualifier tous les produits entrant et sortant, amène les scientifiques à rechercher des méthodes d'identification et d'analyse rapides, fiables et minimisant les étapes de préparation des échantillons.

Pendant la dernière décennie, le nombre de médicaments contenant une protéine comme composé actif a augmenté rapidement dans l'industrie pharmaceutique. Désormais, environ un nouveau produit sur trois contient une protéine comme agent actif. Ces protéines pharmaceutiques incluent des régulateurs fonctionnelles, des enzymes activatrices ou inhibitrices et surtout des anticorps poly- ou monoclonaux. A l'heure actuelle, 40% des essais cliniques sont basés sur des anticorps thérapeutiques. A l'heure actuelle, il existe peu ou pas d'analyses permettant d'obtenir rapidement une information structurale sur un échantillon protéique.

Dans la littérature scientifique, il est démontré que la spectroscopie infrarouge est un outil puissant pour étudier les molécules biologiques. De nombreux avantages caractérisent cette technique : rapidité, pas de réactif ni de marquage nécessaire, De plus, avec cette technique, on obtient une mesure globale de l'ensemble des liaisons chimiques présentes dans un échantillon. Un spectre infrarouge est donc une empreinte de la nature chimique et, dans certains cas, de la conformation de l'ensemble des macromolécules biologiques qui composent le système à analyser. Cette signature est sensible à de faibles modifications de l'état des constituants de cet échantillon et c'est précisément pour cette raison que nous pensons qu'il s'agit d'une méthode intéressante notamment pour le contrôle qualité.

| | |
|--------------------|--|
| Promoteur | Erik Goormaghtigh |
| Unité de Recherche | Structure et Fonctions des Membranes Biologiques |
| e-mail | egoor@ulb.ac.be |
| Téléphone | 02 650 53 86 |
| Campus | Plaine |