

# CHIMIE BIOLOGIE INNOVATION [CBI]

# 3

## QUESTIONS À

== JÉRÔME BIBETTE ==  
Directeur de l'UMR CBI



### Comment associez-vous biologie, chimie et innovation ?

Le laboratoire se tourne de plus en plus vers l'utilisation de la matière molle, la *soft matter science*, pour caractériser le vivant sur le plan individuel. Ces matériaux, de par leur nature, trouvent des applications vers la biologie : ils sont souvent biocompatibles, on peut les texturer, les utiliser pour manipuler des matériaux biologiques sans les traumatiser. On arrive ainsi naturellement à de nouvelles technologies permettant de regarder et d'analyser la biologie à des échelles différentes, en particulier en les encapsulant.



### Vers quels domaines ces applications vont-elles se diriger dans les prochaines années ?

Nous avons depuis quelque temps une application inattendue : l'agriculture. On pourrait penser que la mise à l'échelle entre la microfluidique et les grands volumes impliqués par le secteur agricole serait difficile, mais une spin-off vient d'être fondée, Kapsera, qui utilise ces techniques et obtient de bons résultats. On est en train d'inventer une agriculture high-tech : la même technologie qui permet de cultiver des foies humains permet désormais de développer de mini-écosystèmes encapsulés qui seront épandus sur les champs.



### Le laboratoire CBI est l'un des plus tournés vers les start-up...

C'est un de nos objectifs, au même titre que de publier dans les meilleures revues : nous sommes profondément attachés à la transformation de la science en applications qui bénéficieront à toute la société, en termes de recherche comme d'emplois. Depuis la création de l'UMR, sept entreprises ont été créées, toutes sont des succès et ont généré plusieurs centaines d'emplois qualifiés.



7 start-up

230 emplois créées

# TRAVAILLER CELLULE PAR CELLULE

La microfluidique est encore loin d'avoir dévoilé toutes ses possibilités d'application. Plusieurs équipes du laboratoire CBI sont en train de travailler à son utilisation en biologie, afin d'augmenter considérablement la résolution des analyses cellulaires.

Le procédé permet d'encapsuler dans des microgouttelettes de quelques picolitres les cellules d'un tissu, à raison d'une cellule par gouttelette. Ainsi isolée des autres, la cellule peut dévoiler toutes les informations dont elle dispose. Dans le cas du "single CHIP Seq", par exemple, on digère la chromatine présente dans chaque goutte et on ajoute au nucléosome un fragment d'ADN qui fera office d'étiquette, de code-barres pour l'identifier. On peut alors séquencer "à la chaîne" des milliers de cellules à la seconde. Une collaboration avec l'Institut Curie et la start-up HiFiBio est en cours et une publication est prévue pour 2019. Les applications de cette innovation sont multiples : on pourrait notamment effectuer le profil complet de l'hétérogénéité génétique d'une tumeur cancéreuse, par exemple.

À quelques portes de là, la petite équipe de Klaus Eyer travaille pour sa part sur les protéines. En l'occurrence, elle étudie le système immunitaire de la souris, en analysant la production des lymphocytes B d'extraits de rate ou de moelle osseuse. Chaque lymphocyte produit un type d'anticorps bien précis à un moment donné de sa vie. Or une analyse globale du sérum va donner une vision beaucoup trop large des anticorps présents, avec une très mauvaise définition. En étudiant les lym-

phocytes cellule par cellule, il devient possible d'obtenir une image hyperdétaillée de la production d'anticorps de l'échantillon. Le dispositif consiste à encapsuler les cellules dans une matrice de plusieurs milliers de gouttelettes, avant de les analyser très rapidement au microscope. Certes, le débit est inférieur à la méthode "en ligne" du CHIP Seq, environ 50 000 cellules "seulement" par essai, mais le rendement est optimal : il y a très peu de perte d'information par rapport au total des tissus prélevés. Et surtout il est possible d'étudier la dynamique de production des cellules : en analysant de nouveau les cellules après une courte période, on peut suivre les différentes phases de la production d'anticorps.

Cet outil pourrait être utilisé pour l'*immunomonitoring* (suivi de l'activité du système immunitaire), pour la caractérisation des cellules cancéreuses, mais aussi pour l'optimisation des protocoles de vaccination ou pour le criblage thérapeutique des anticorps... Une start-up pourrait bien voir le jour pour exploiter ce nouvel outil riche en promesses. Au passage, l'équipe d'Eyer garde un œil sur les sciences plus fondamentales, et rêve de percer le mystère du fonctionnement du système immunitaire.

## POUR EN SAVOIR PLUS

*Single-cell deep phenotyping of IgG-secreting cells for high-resolution immune monitoring, K. Eyer et al., Nat. Biotechnol., oct. 2017.*



# EN BREF

## Kapsera : nourrir les sols avec des microcapsules

Quand on pense aux applications potentielles de la microfluidique, ce sont en général les applications biologiques et médicales qui viennent à l'esprit. Antoine Drevelle et Édouard Duliège ont opté pour une utilisation dans le domaine agricole. En encapsulant des micro-organismes qui nourrissent et protègent les plantes dans des microcapsules d'alginate (substance biosourcée et biodégradable), ils ont ainsi développé un moyen de protéger, améliorer les performances et disperser efficacement ces agents biologiques. En 2018, ils fondent Kapsera, start-up incubée à l'ESPCI. Les applications potentielles sont multiples : lutte contre les ravageurs à l'aide de prédateurs (virus, bactéries, champignons, ...), mais également apport de biostimulants améliorant la disponibilité de nutriments dans le sol (phosphore, azote), phytohormones, micro-algues fertilisantes. Le prototype conçu par la société ne produit pour l'instant que 5 kg de microcapsules par jour, mais un pilote de production devrait multiplier ce chiffre par 20 d'ici l'été 2019, pour une première commercialisation en 2021.

[www.kapsera.com](http://www.kapsera.com)

## Comprendre et mieux diagnostiquer un mauvais développement du placenta

En collaboration avec l'UMR-S 1139 INSERM-Paris Descartes qui a remarqué que les sucres à la surface de l'hormone hCG constituaient de bons marqueurs d'anomalies du développement du placenta au cours de la grossesse, l'équipe dirigée par Valérie Pichon a développé de nouvelles méthodes d'analyse de la hCG dans le cadre de la thèse de Julien Camperi dirigée par Nathalie Delaunay. La hCG est une protéine complexe qui possède plusieurs sucres dont la composition peut varier et elle existe donc sous de nombreuses formes différentes. Il est donc nécessaire de l'analyser intacte, sans la digérer, afin de savoir quels sucres sont présents sur une forme donnée de hCG ! Le but du laboratoire, spécialisé en chromatographie et électrophorèse, est désormais d'identifier et de caractériser les différentes formes

existantes de hCG, afin de déterminer lesquelles pourraient être corrélées à un mauvais développement du placenta. Les enjeux sont très importants, quand on sait qu'une grossesse sur dix se passe mal, générant un surcoût de 100 000 euros, soit 8 milliards d'euros par an, sans compter les conséquences potentiellement néfastes sur les fœtus.

**À LIRE :** *An attempt to characterize the human Chorionic Gonadotropin protein by reversed phase liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry at the intact levels*, J. Camperi, A. Combes, J. Guibourdenche, D. Guillaume, V. Pichon, T. Fournier, N. Delaunay, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 161 (2018) 35-44. *First characterizations by capillary electrophoresis of human Chorionic Gonadotropin at the intact level*, J. Camperi, B. De Cock, V. Pichon, A. Combes, J. Guibourdenche, T. Fournier, Y. Vander Heyden, D. Mangelings, N. Delaunay, *Talanta* 193 (2019) 77-86.

## Les origines de la vie en gouttes

Quand on recherche les origines de la vie, on se retrouve rapidement face à une problématique de type "qui est arrivé en premier : l'œuf ou la poule ?" Dans le cas de l'équipe de Philippe Nghe, la question est de savoir comment a pu apparaître le phénomène de réplication des acides nucléiques. Grâce à la microfluidique, ils ont pu reproduire l'expérience de Spiegelman (1965) dans des conditions différentes, c'est-à-dire dans des milieux compartimentés de manière transitoire (ce qui est plausiblement trouvable dans la nature). Au bout de nombreux cycles, on observe que non seulement l'ARN se réplique, mais qu'apparaissent même des brins présentant des erreurs de réplication bénigne, qui se perpétuent et peuvent "évoluer" en mutations utiles ! Il semble même que le système soit peu dépendant de la fonction de sélection choisie. En testant d'autres hypothèses (notamment des réseaux autocatalytiques), ils ont également pu recréer un métabolisme primaire.

**À LIRE :** *Selection Dynamics in Transient Compartmentalization*, A. Blokhuis, D. Lacoste, P. Nghe et L. Peliti, 2018, *Phys. Rev. Letters*. *Coupled Catabolism and Anabolism in Autocatalytic RNA Sets*, S. Arsène, S. Ameta, N. Lehman, A. D. Griffiths et P. Nghe, *Nucleic Acid Research*, 2018.

ESPCI  PARIS | PSL 

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE  
INDUSTRIELLES DE LA VILLE DE PARIS

10, rue Vauquelin, 75231 PARIS CEDEX 05  
+ 33 1 40 79 44 00

[espci.psl.eu](http://espci.psl.eu)

