

## **Ecole thématique CNRS**

---

### **Multifonctions des peptides antimicrobiens approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multifacettes**

---

AgroCampus  
Cale de Beg Meil  
29 170 Fouesnant les Glénan

Lundi 14 mars 2016-  
Vendredi 18 mars 2016



**Organisée par  
Yannick FLEURY & Céline LANDON**

Sous l'égide du Groupe de Recherche CNRS MuFoPAM  
« Multifonction de Peptides antimicrobiens »

---

**Multifonctions des peptides antimicrobiens  
approche transversale  
de l'identification à la valorisation de ces peptides à multifacettes**

---

**Comité d'organisation**

<b>Eric Balnois</b>	IUT Quimper
<b>Benjamin Brillet</b>	IUT Quimper
<b>Yannick Fleury</b>	IUT Quimper
<b>Camille Jégou</b>	IUT Quimper
<b>Patrick Le Chevalier</b>	IUT Quimper

**Comité scientifique :**

<b>Mohamed Amiche</b>	Faculté de Médecine, Créteil
<b>Nathalie Boulanger</b>	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Strasbourg
<b>Céline Brochier-Armanet</b>	Université Claude Bernard, Lyon
<b>Philippe Bulet</b>	UJF U823 INSERM – CNRS Institut A. Bonniot, Grenoble
<b>Olivier Delalande</b>	Institut de Génétique et Développement, Rennes
<b>Yannick Fleury</b>	IUT Quimper, Université de Brest
<b>Katy Jeannot</b>	CHRU Jean Minjoz, Besançon
<b>Céline Landon</b>	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans
<b>Yanyan Li</b>	Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris
<b>Olivier Mignen</b>	Université de Bretagne Occidentale, Brest

**Intervenants**

<b>Christophe Brigaudeau</b>	INSERM U1078, Brest
<b>Hervé Le Déit</b>	SATT Ouest Valorisation, Brest
<b>Emmanuel Jesch</b>	Katzarov SA, Genève

**Gestion**

<b>Patricia Legland</b>	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans
<b>Nadia Bennacer</b>	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans

## Remerciements

---

Les membres du comité d'organisation et du comité scientifique remercient vivement les structures dont les noms suivent pour leur soutien à l'école thématique « Multifonctions des peptides antimicrobiens ».



# PEPTIDES AND PROTEINS ARE NOT SMALL MOLECULES. WHY TREAT THEM THE SAME?

[ PEPTIDE AND PROTEIN BIOANALYSIS ]

Analyzing large molecules may be one of the greatest challenges that the bioanalyst faces at the beginning of the 21st century.

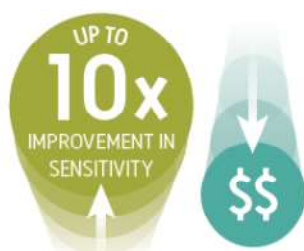
## HOW can Waters help?

### Optimize specificity of sample prep

Oasis® MAX and WCX SPE  $\mu$ Elution Plates help achieve high recovery and low limits of detection for a wide range of endogenous, therapeutic and surrogate peptides.

### Wide mass range, reliable sensitivity

The Xevo® family of tandem quadrupole mass spectrometers delivers high sensitivity at high and low mass, detecting all fragments without compromise, while sensitivity at high  $m/z$  enhances specificity.

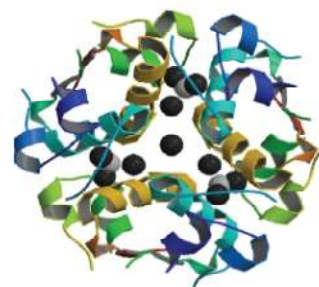
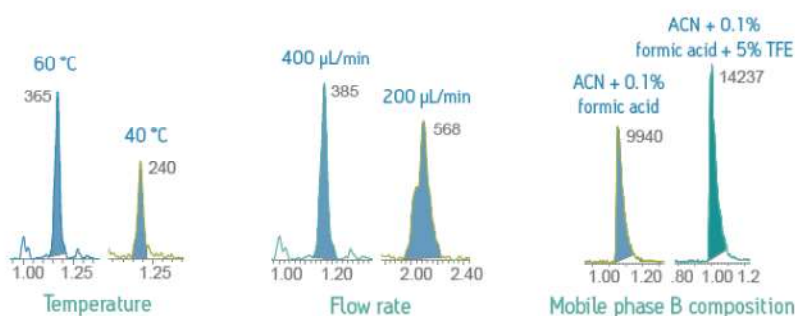


### Improved microfluidics for better sensitivity and reduced sample load

The ionKey/MS™ System integrates the UPLC analytical separation directly into the source of the mass spectrometer, delivering significant increases in sensitivity, solvent savings, and reductions in sample volume.

### Increasing sensitivity through LC optimization

Use a generic set of chromatographic conditions and evaluate with the ACQUITY UPLC® BEH C<sub>18</sub> 300 Å, ACQUITY UPLC CSH, and CORTECS® UPLC C<sub>18</sub>+ Columns to identify the best peak and separation and then optimize key parameters, such as column temperature, flow rate, and mobile phase composition.



Learn more with the  
**Peptide Bioanalysis Solution Guide**  
Search literature code 720004563EN at [waters.com](http://waters.com)

Waters France  
phone : 33 1 30 48 72 00  
email : [demandeclient\\_france@waters.com](mailto:demandeclient_france@waters.com)

©2016 Waters Corporation. Waters, Oasis, Xevo, ionKey/MS, UPLC, ACQUITY UPLC and CORTECS are trademarks of Waters Corporation.

**Waters**  
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

	lundi 14 mars	mardi 15 mars	mercredi 16 mars	jeudi 17 mars	vendredi 18 mars
8H00					
8H30		La guerre aux Superbugs (K. Jeannot)			interpretations TP
9H00			Diversité structurale des PAMs (O. Delalande/C. Landon)		Parcours valo et prod de peptides (P. Bulet)
9H30		Diversité d'origine des PAMs			
10H00			pause		Parcours valorisation brevets (H. Le Deit / E Jesh)
10H30		pause	Multifonction des PAMs (C. Landon / M. Amiche)		
11H00		De la purification bioguidée au Genome mining (YY Li)	Activités immunomodulatrices (N. Boulanger)		pause
11H30					Table ronde et témoignages (P. Bulet)
12H00		Présentations Interchim / Waters			
13H30					
14H00		Phylogénèse et évolutivité (C. Brochier)			Départ
14H30					
15H00					
15H30	Accueil	TD Phylogénie moléculaire (C. Brochier)	TP Biologie structurale (C. Landon / O. Delalande)		
16H00					interpretations TP
16H30					Activités anti-prolifératives (M. Amiche)
17H00					Signalisation calcique et cancer (O. Mignen)
17H30					Plateforme CalciScreen (C. Brigaudeau)
18H00	Introduction ET (C. Landon/Y. Fleury)				
18H30	Historique des PAMs (P. Bulet)	TD Phylogénie moléculaire (C. Brochier)			
19H00					



## ***Résumés des cours***

---

# École thématique

## Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

### Titre du cours « Historique des Peptides Antimicrobiens »

Auteur : **Philippe BULET**

Adresse : Institut Albert Bonniot, Inserm 1209, CNRS UMR5309, Université Grenoble Alpes

Plateforme BioPark d'Archamps, 74160 Archamps

Adresse mail : [philippe.bulet@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:philippe.bulet@univ-grenoble-alpes.fr) ; [philippe.bulet@biopark-archamps.org](mailto:philippe.bulet@biopark-archamps.org)

### Résumé

---

Conservés au cours de l'évolution, les peptides antimicrobiens (PAMs) aussi appelés peptides de défense sont ubiquitaires et font partie intégrante de la réponse immunitaire innée seule présente chez les invertébrés. Ils ont été retrouvés dans l'ensemble des organismes vivants de la paramécie à l'homme en passant par les micro-organismes et les plantes. Les PAMs sont soit induits suite à une infection soit constitutifs et stockés dans des cellules (sanguines ou épithéliales). Les méthodes d'isolement et de caractérisation de ces molécules reposent sur des approches bio-guidées ou par homologie. Les PAMs présentent une diversité structurale particulièrement importante qui les rend difficiles à classer, leur nomenclature reste un débat ouvert. Cependant, certains points structuraux permettent de les organiser en trois grandes classes : (1) les peptides à ponts disulfures, (2) les peptides linéaires qui adoptent une structure en hélices alpha et (3) les peptides linéaires non structurés riches en certains acides aminés. Malgré une forte diversité structurale, ils ont tendance à posséder des propriétés physicochimiques communes. Le mode d'action des PAMs a longtemps été considéré comme uniquement membranolytique vis à vis de leurs cibles. Actuellement plusieurs hypothèses sont émises concernant le mode d'action des PAMs, y compris l'interaction avec des récepteurs intracellulaires. Longtemps considéré comme uniquement antibactériens, les données acquises depuis quelques années montrent que ces molécules présentent des fonctions multiples.

Nous passerons en revue cet historique des PAMs en termes de méthode de découverte, de diversité structurales, de multifonction et de mode d'action.

### Références

---

1. Smith VJ, Dyrzynda EA. **Antimicrobial proteins: From old proteins, new tricks**. Mol Immunol. **2015** Dec;68(2 Pt B):383-98. doi: 10.1016/j.molimm.2015.08.009.
2. Cytryńska M, Zdybicka-Barabas A. **Defense peptides: recent developments**. Biomol Concepts. **2015**;6(4):237-51. doi: 10.1515/bmc-2015-0014.
3. Mojsoska B, Jenssen H. **Peptides and Peptidomimetics for Antimicrobial Drug Design**. Pharmaceuticals (Basel). **2015** 13;8(3):366-415. doi: 10.3390/ph8030366.
4. Lee TH, Hall KN, Aguilar MI. **Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure**. Curr Top Med Chem. **2016**;16(1):25-39.
5. Mansour SC, Pena OM, Hancock RE. **Host defense peptides: front-line immunomodulators**. Trends Immunol. 2014 35(9):443-50. doi: 10.1016/j.it.2014.07.004.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours : La guerre aux Superbugs

Auteur : **Katy JEANNOT**

Adresse : Laboratoire de Bactériologie, Centre National de référence de la Résistance aux Antibiotiques, CHRU Jean Minjoz, 25000 Besançon

Adresse mail : [katy.jeannot@univ-fcomte.fr](mailto:katy.jeannot@univ-fcomte.fr)

#### Résumé

---

L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques sont devenus des problèmes majeurs de Santé Publique en Europe et dans le monde entier (1, 2). Depuis la découverte de la pénicilline, les bactéries n'ont pas cessées de développer des mécanismes de résistance lors de l'introduction de nouveaux antibiotiques. L'escalade vers la résistance à l'ensemble des antibiotiques (pan-résistance) actuellement disponibles pour le traitement des infections bactériennes et plus particulièrement des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Acinetobacter baumannii* est une réalité dans certains pays. Après l'apparition des carbapénèmases, des enzymes capables d'hydrolyser la quasi totalité des  $\beta$ -lactamines dont les carbapénèmes, une famille d'antibiotique utilisée pour le traitement des infections bactériennes à bacille à Gram négatif, la résistance plasmidique aux polymyxines décrite en novembre dernier marque un tournant décisif vers la pan résistance (3, 4). Aujourd'hui, le contrôle de la diffusion de ces superbugs et le développement de nouvelles molécules anti-bactériennes sont des priorités nationales.

#### Références

---

1. Shlaes DM, Sahm D, Opiela C, Spellberg B. **The FDA reboot of antibiotic development.** Antimicrobial Agents of Chemotherapy. **2013**. 57:4605-4607.
2. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D, Infectious Diseases Society of A. 2013. **10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America.** Clinical Infectious Disease. **2013**. 56:1685-1694.
3. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. **Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!** Trends in Molecular Medicine. **2012**. 18:263-272.
4. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. **Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study.** Lancet Infectious Disease. **2016**. 16:161-168.



## École thématique

# Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

### Titre du cours « Diversité d'origine des PAMs : PAMs de microorganismes »

Auteur : **Yannick FLEURY**

Adresse. Laboratoire Universitaire de Biodiversité et d'Ecologie Microbienne, LUBEM EA 3882, Université de Brest. La pointe du diable, 29 280 Plouzané

Adresse mail : [yannick.fleury@univ-brest.fr](mailto:yannick.fleury@univ-brest.fr)

### Résumé

---

Le terme « microorganisme » rassemble une immense biodiversité composée de procaryotes (archéobactéries et eubactéries) et d'eucaryotes (champignons, protistes, microalgues..). Il apparaît que les peptides antimicrobiens des microorganismes peuvent être classés selon leur mode de biosynthèse. Nous distinguerons trois classes de peptides antimicrobiens les bactériocines, les RiPPs (Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides) et les NRPs (Non Ribosomale Peptides). Les peptides des deux premières classes résultent d'une biosynthèse ribosomiale. Les bactériocines ne sont que peu ou pas modifiés tandis que les RiPPs subissent des modifications post-traductionnelles importantes. La biosynthèse des NRPs implique des enzymes de masses moléculaires importantes appelées NRPS (Non Ribosomale Peptide Synthetase). RiPPs et NRPs exhibent de fait une très riche chimiodiversité.

Les différentes classes de peptides sont plus fréquemment décrites chez certains microorganismes (bactériocines chez les bactéries lactiques, RiPPs chez les entérobactéries, NRPs chez les champignons filamenteux). Ce cours s'attachera à présenter les diversités structurale et d'origine de ces peptides.

### Références

---

1. Cotter PD, Ross RP, Hill C: **Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics?** Nat. Rev. Microbiol. **2013**, 11:95–105.
2. Arnison PG, Bibb MJ, Bierbaum G, Bowers AA, Bugni TS, Bulaj G, Camarero JA, Campopiano DJ, Challis GL, Clardy J, et al.: **Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature.** Nat. Prod. Rep. **2012**, 30:108–160.
3. Condurso HL, Bruner SD: **Structure and noncanonical chemistry of nonribosomal peptide biosynthetic machinery.** Nat. Prod. Rep. **2012**, 29:1099–1110.
4. de Jong A, van Hijum SAFT, Bijlsma JJE, Kok J, Kuipers OP: **BAGEL: a web-based bacteriocin genome mining tool.** Nucleic Acids Res. **2006**, 34:W273–W279.
5. Flissi A, Dufresne Y, Michalik J, Tonon L, Janot S, Noé L, Jacques P, Leclère V, Pupin M: **Norine, the knowledgebase dedicated to non-ribosomal peptides, is now open to crowdsourcing.** Nucleic Acids Res. **2015**, doi:10.1093/nar/gkv1143.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours « Diversité d'origine des PAMs : PAMs de plantes »**

Auteur : **Céline LANDON**

Adresse Centre de Biophysique Moléculaire – CNRS ORLEANS

Adresse mail : [celine.landon@cnrs-orleans.fr](mailto:celine.landon@cnrs-orleans.fr)

#### Résumé

---

Les Peptides antimicrobiens de plantes sont majoritairement des peptides de 2 à 6kDa, basiques et riches en ponts disulfure, ce qui leur confère une très grande résistance à la dégradation thermique, chimique et enzymatique. Leur expression est constitutive ou induite, et ils sont le plus souvent tissu-spécifiques.

Sur la base et leurs séquences et de leurs structures 3D, une dizaine de familles de PAMs de plantes peut être répertoriée. Nous décrirons leurs principales caractéristiques en termes de séquence, structure, et principales propriétés biologiques répertoriées, antimicrobiennes ou non.

Malgré une très grande variabilité de leurs séquences, les structures 3D caractéristiques de chaque groupe sont conservées, en particulier assurées par les ponts disulfure conservés. La capacité d'évolution des peptides vers de nouvelles fonctions est liée, elle, à cette l'hypervariation des séquences, en particulier pour les knottines et les defensines.

#### Références

---

1. Tam JP, Wang S, Wong KH, Tan WL: **Antimicrobial Peptides from Plants**. *Pharmaceuticals (Basel)* **2015**, 8:711-757.
2. Guzman-Rodriguez JJ, Ochoa-Zarzosa A, Lopez-Gomez R, Lopez-Meza JE: **Plant antimicrobial peptides as potential anticancer agents**. *Biomed Res Int* 2015, **2015**:735087.
3. van der Weerden NL, Bleackley MR, Anderson MA: **Properties and mechanisms of action of naturally occurring antifungal peptides**. *Cell Mol Life Sci* **2013**, 70:3545-3570.
4. Franco OL: **Peptide promiscuity: an evolutionary concept for plant defense**. *FEBS Lett* 2011, **585**:995-1000.
5. Hammami R, Ben Hamida J, Vergoten G, Fliss I: **PhytAMP: a database dedicated to antimicrobial plant peptides**. *Nucleic Acids Res* **2009**, 37:D963-968.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours « Diversité d'origine des PAMs : PAMs des Invertébrés »

Auteur : **Nathalie BOULANGER**

Adresse EA7290 : Virulence bactérienne précoce : groupe Borrelia. Institut de bactériologie,  
3 rue Koeberlé 67 000 Strasbourg

Adresse mail : [nboulanger@unistra.fr](mailto:nboulanger@unistra.fr)

#### Résumé

---

Les invertébrés (cnidaires, mollusques, arthropodes, annélides...) synthétisent, comme les plantes et les vertébrés, des peptides antimicrobiens. Le premier peptide antimicrobien d'invertébrés, la cécropine, a été identifiée chez un insecte, un papillon de nuit, *Hyalophora cecropia* par chromatographie en phase inverse.

Puis, la drosophile a été le modèle de choix pour caractériser leur synthèse, qui a conduit à la découverte de deux voies majeures d'activation, la voie Toll et la voie Imd. Sept familles de peptides antimicrobiens ont ainsi été identifiées chez cet insecte. Puis, les insectes impliqués dans les maladies à transmission vectorielle ont été particulièrement étudiés : moustiques qui transmettent le paludisme et glossine qui transmet la maladie du sommeil.

Depuis, chez tous les invertébrés étudiés tant marins que terrestres, des PAMs ont été retrouvés. Ils participent à la réponse immunitaire innée, la seule présente chez les invertébrés, avec d'autres cascades d'activation (coagulation, mélanisation et complément). Bien que très diverse en structures, la famille des défensines est particulièrement bien représentée chez les invertébrés.

#### Références

---

Bulet P, Stöcklin R, Menin L. **Anti-microbial peptides: from invertebrates to vertebrates**. Immunol Rev. **2004** Apr;198:169-84.

Hancock RE, Brown KL, Mookherjee N. **Host defence peptides from invertebrates--emerging antimicrobial strategies**. Immunobiology. **2006**;211(4):315-22.

Schmitt P, Rosa RD, Destoumieux-Garzón D. **An intimate link between antimicrobial peptide sequence diversity and binding to essential components of bacterial membranes**. Biochim Biophys Acta. **2015** Oct 21. pii: S0005-2736(15)00343-0.

Tassanakajon A, Somboonwiwat K, Amparyup P. **Sequence diversity and evolution of antimicrobial peptides in invertebrates**. Dev Comp Immunol. **2015** Feb;48(2):324-41.

Vizioli J, Salzet M. **Antimicrobial peptides from animals: focus on invertebrates**. Trends Pharmacol Sci. **2002** Nov;23(11):494-6.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours « Diversité d'origine des PAMs : PAMs de Vertébrés »

Auteur : **Mohamed AMICHE**

Adresse : IMRB- U 955 INSERM, Faculté de Médecine de Créteil

Adresse mail : [Mohamed.AMICHE@inserm.fr](mailto:Mohamed.AMICHE@inserm.fr)

#### Résumé

---

Les vertébrés, comme tous les organismes vivants, produisent des peptides antimicrobiens à large spectre d'action qui jouent un rôle clé dans la première ligne de défense contre les invasions microbiennes. Sur les 2700 PAMs répertoriés en 2016 dans les bases de données «<http://aps.unmc.edu/AP/>», 50% environ ont été isolés chez les vertébrés et pour leur grande majorité chez les amphibiens.

Ces PAMs sont produits de façon constitutive ou induite dans divers tissus, dans les cellules phagocytaires, sur la peau et au niveau des muqueuses puis stockés dans des granules et libérés sur le lieu d'infection lors d'une attaque de l'organisme. Les PAMs sont issus de la maturation post-traductionnelle d'un précurseur de haut poids moléculaire.

Fait remarquable, les précurseurs biosynthétiques de la famille des cathélicidines et de la grande majorité des PAMs d'amphibiens sont organisés en 2 domaines ; un domaine conservé codant le peptide signal et un pro-peptide et un domaine variable codant le PAM.

La classification consensuelle des PAM repose sur leur charge globale, la structure (secondo-tertiaire, la présence ou non de ponts disulfure) et la richesse en un certain nombre d'acides aminés.

Outre leur rôle clé dans la défense immunitaire innée, il a été démontré que certains PAMs ont plusieurs autres fonctions biologiques.

#### Références

---

1. Zanetti, M., Gennaro, R., and Romeo, D. **Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain.** FEBS Lett. **1995**, 374: 1–5.
2. Ganz, T. and R. I. Lehrer **Antimicrobial peptides of vertebrates.** Curr. Opin. Immunol. **1998**, 10(1): 41-4.
3. Amiche M., Seon A.A., Pierre T.N., Nicolas P. **The dermaseptin precursors: a protein family with a common preproregion and a variable C-terminal antimicrobial domain.** FEBS Letters **1999** 456 352-356
4. Brogden, K.A. **Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria?** Nat. Rev. Microbiol. **2005**, 3, 238–250.
5. Xueqing Xu and Ren Lai. **The Chemistry and Biological Activities of Peptides from Amphibian Skin Secretions.** Chem. Rev., **2015**, 115, 1760–1846

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours : « La découverte de peptides antimicrobiens : de la purification bioguidée au genome mining »**

**Auteur : Yanyan LI**

Adresse : Unité Molécules de communication et adaptation des microorganismes, UMR 7245 CNRS/Muséum National d'Histoire Naturelle, CP 54, 57 rue Cuvier, 75005 Paris

Adresse mail : [yanyanli@mnhn.fr](mailto:yanyanli@mnhn.fr)

#### Résumé

---

Les peptides antimicrobiens (PAMs) font partie de la stratégie de défense conservée chez tous les organismes vivants. A ce jour, notre connaissance sur leur diversité est encore loin d'être exhaustive. Habituellement, les PAMs sont identifiés à partir des extraits par guidage de bioactivité. Grâce aux développements récents en analyse peptidomique par spectrométrie de masse, un aperçu systématique des PAMs présents dans un extrait complexe est désormais réalisable. L'exploration des génomes, dit « genome mining », est une approche alternative. Ceci permet de connaître le potentiel global d'un organisme à produire des PAMs. La combinaison de genome mining et peptidomique (peptidogenomique) constitue la méthode la plus prometteuse pour la découverte de nouveaux PAMs, chez les microorganismes en particuliers.

Ce cours présentera les principes et les procédures de ces deux approches au travers de quelques exemples.

#### Références

---

1. Tian C, Gao B, Fang Q, Ye G, Zhu S: **Antimicrobial peptide-like genes in *Nasonia vitripennis*: a genomic perspective**. *BMC Genomics* **2010**, *11*:187.
2. Walsh CJ, Guinane CM, Hill C, Ross RP, O'Toole PW, Cotter PD: **In silico identification of bacteriocin gene clusters in the gastrointestinal tract, based on the Human Microbiome Project's reference genome database**. *BMC Microbiol.* **2015**, *15*:183.
3. Kersten RD, Yang YL, Xu Y, Cimermancic P, Nam SJ, Fenical W, Fischbach MA, Moore BS, Dorrestein PC: **A mass spectrometry-guided genome mining approach for natural product peptidogenomics**. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*:794-802.
4. Wang G, Li X, Wang Z: **APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education**. *Nucleic Acid Res.* **2016**, *44*:D1087-93.
5. Webb T, Kim H-U: **The secondary metabolite bioinformatics portal: computational tools to facilitate synthetic biology of secondary metabolite production**. *Syn. Sys. Biotechn.* **2016**, doi:10.1016/j.synbio.2015.12.002. \*(complete tools for NRP and RiPP analysis)

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours « Phylogénie moléculaire »

Auteur : **Céline BROCHIER-ARMANET**

Adresse Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (UMR CNRS / Lyon 1 5558). 43 bd du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne

Adresse mail : [celine.brochier-armanet@univ-lyon1.fr](mailto:celine.brochier-armanet@univ-lyon1.fr)

#### Résumé

---

La phylogénie moléculaire est une discipline jeune, située à l'interface de la biologie évolutive, des sciences de l'information, de l'informatique et des mathématiques, qui est née dans les années 60. Elle utilise l'information contenue dans les séquences biologiques (ADN, ARN, et protéines) afin de reconstruire des arbres phylogénétiques qui retracent l'histoire évolutive des séquences analysées et des organismes qui les portent.

Le cours présentera les principaux modèles évolutifs et méthodes utilisées pour la reconstruction d'arbres phylogénétiques (e.g. parcimonie, méthodes de distances, maximum de vraisemblance), ainsi que les clés indispensables pour interpréter les arbres reconstruits.

Les méthodes et concepts présentés dans le cadre du cours seront mis en application à l'occasion d'un TP ayant pour objet l'analyse des défensines beta humaines.

#### Références

---

Perrière G, Brochier-Armanet C: **Concepts et méthodes en phylogénie moléculaire**. Springer. 2010.

Zuckerkandl E, Pauling L. **Molecules as documents of evolutionary history**. *J Theor Biol*. 1965, 8:357-66.

## École thématique

# Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

### Titre du cours « Diversité structurale des PAMs »

Auteurs : **Olivier DELALANDE & Céline LANDON**

Adresse mail : [olivier.delalande@univ-rennes1.fr](mailto:olivier.delalande@univ-rennes1.fr) & [celine.landon@cnrs-orleans.fr](mailto:celine.landon@cnrs-orleans.fr)

### Résumé

---

Les peptides antimicrobiens peuvent être classés selon la diversité de leur structure 3D et la présence ou non de ponts disulfure. Les 4 principales classes seront présentées : i) les peptides linéaires formant des hélices  $\alpha$  ; ii) les peptides linéaires riches en un type d'acides aminés particulier ; iii) les peptides en épingle à cheveux  $\beta$  (1 ou 2 ponts) et iv) les peptides riches en ponts disulfure (3 ponts et plus). Ce dernier groupe peut lui-même être encore décliné en a) défensines de type  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\theta$  que l'on trouve chez les vertébrés; b) défensines de type  $CS\alpha\beta$  chez les invertébrés et c) peptides de types « nœud de cystéines ».

La majorité de structures de PAMs est déterminée expérimentalement à partir des données de la Résonance Magnétique Nucléaire. Nous présenterons les grandes lignes du principe des calculs de structures.

Nous exposerons ensuite des bases de visualisation et de modélisation moléculaire appliquées aux peptides antimicrobiens en prenant des exemples parmi les deux familles structurales composées d'hélices  $\alpha$  ou des défensines  $\beta$ . Un rapide aperçu d'études récentes de simulation moléculaire (haute ou basse-résolution) nous permettra également d'exposer comment l'étude de la structure des PAMs et de leur dynamique ainsi que de leurs interactions avec des modèles membranaires peut permettre d'accéder à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de leur fonction antimicrobienne.

### Références

---

Langham A. & Kaznessis Y. N., "Molecular Simulations of Antimicrobial Peptides" in Antimicrobial Peptides, Methods in Molecular Biology 618, A. Giuliani & A.C. Rinaldi (eds.), Springer (2010)

Moticelli L., Kandasamy S.K., Periole X., Larson R.G., Tieleman D.P. & Marrink S.-J., The MARTINI Coarse-Grained Force Field: Extension to Proteins, J. Chem. Theory and Comput. 4, 819-834 (2008)



## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours : Introduction à la multifonctionnalité des PAMs**

**Auteurs : Mohamed AMICHE & Céline LANDON**

Adresse(s) : IMRB- U 955 INSERM, Faculté de Médecine de Créteil & Centre de Biophysique  
Moléculaire – CNRS ORLEANS

Adresse(s) mail : [Mohamed.AMICHE@inserm.fr](mailto:Mohamed.AMICHE@inserm.fr) & [celine.landon@cnrs-orleans.fr](mailto:celine.landon@cnrs-orleans.fr)

#### Résumé

---

Indépendamment de l'origine des PAMs (animale, végétale ou microbienne) et bien qu'ils soient principalement connus pour leurs activités antimicrobiennes, il est maintenant admis que ces peptides ont d'autres fonctions *in vivo* que l'élimination des micro-organismes pathogènes comme les bactéries, les champignons, les parasites et les virus. Il est en fait plus approprié de les nommer HDPs pour Peptides de Défense de l'Hôte (Host Defense Peptides).

Les bases de données consacrées aux PAMs commencent à rendre compte de cette diversité fonctionnelle et les publications traitant de la multifonction des PAMs sont croissantes, surtout dans les domaines du cancer, de l'immuno-modulation et de l'inflammation. A travers quelques exemples, cette introduction à la multifonction des PAMs donnera un aperçu de la multitude de fonctions et/ou propriétés biologiques additionnelles qui émergent.

#### Références

---

1. Hancock RE, Diamond G: **The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences.** *Trends Microbiol* **2000**, 8:402-410.
2. Hancock RE, Sahl HG: **Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies.** *Nat Biotechnol* **2006**, 24:1551-1557.
3. Hoskin DW, Ramamoorthy A: **Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides.** *Biochim Biophys Acta* **2008**, 1778:357-375.
4. Yeung AT, Gellatly SL, Hancock RE: **Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications.** *Cell Mol Life Sci* **2011**, 68:2161-2176.
5. Hegedus N, Marx F: **Antifungal proteins: More than antimicrobials?** *Fungal Biol Rev* **2013**, 26:132-145.
6. Hilchie AL, Wuerth K, Hancock RE: **Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides.** *Nat Chem Biol* **2013**, 9:761-768.
7. van der Weerden NL, Bleackley MR, Anderson MA: **Properties and mechanisms of action of naturally occurring antifungal peptides.** *Cell Mol Life Sci* **2013**, 70:3545-3570.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours « Immunomodulation des PAMs »

Auteur : **Nathalie BOULANGER**

Adresse : EA7290 : Virulence bactérienne précoce : groupe Borrelia. Institut de bactériologie,  
3 rue Koeberlé 67 000 Strasbourg

Adresse mail : [nboulanger@unistra.fr](mailto:nboulanger@unistra.fr)

#### Résumé

---

Les peptides antimicrobiens, petites molécules cationiques, ont des propriétés antimicrobiennes ciblant les bactéries, les champignons, les virus et les parasites. Ils sont aussi susceptibles de cibler les cellules de l'immunité innée et adaptative et ainsi de produire une immunomodulation du système immunitaire.

Cette immunomodulation peut être très variée : les PAMs peuvent moduler la réponse pro- et anti-inflammatoire, être chimio-attractants sur les cellules de l'immunité, augmenter la clairance des agents infectieux intracellulaires mais aussi extracellulaires, stimuler la maturation des cellules de l'immunité comme les cellules dendritiques, augmenter le processus de cicatrisation et moduler l'autophagie, l'apoptose et la pyroptose. On les qualifie souvent d'alarmines.

Ces propriétés sont très étudiées dans le domaine de la vaccinologie où les PAMs pourraient être utilisés comme des adjuvants de vaccin, surtout les PAMs synthétiques. Ils sont aussi très étudiés afin de comprendre différents processus inflammatoires où ils sont impliqués, afin de diminuer certaines infections comme le psoriasis.

#### Références

---

- 1- Braff MH, Gallo RL. **Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier.** *Curr Top Microbiol Immunol.* **2006**;306:91-110.
- 2- Choi KY, Chow LN, Mookherjee N. **Cationic host defence peptides: multifaceted role in immune modulation and inflammation.** *J Innate Immun.* **2012**;4(4):361-70.
- 3- Haney EF, Mansour SC, Hilchie AL, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. **High throughput screening methods for assessing antibiofilm and immunomodulatory activities of synthetic peptides.** *Peptides.* **2015** Sep;71:276-85.
- 4- Mansour SC, Pena OM, Hancock RE. **Host defense peptides: front-line immunomodulators.** *Trends Immunol.* **2014** Sep;35(9):443-50.
- 5- Yang D, Wei F, Tewary P, Howard OM, Oppenheim JJ. **Alarmin-induced cell migration.** *Eur J Immunol.* **2013** Jun;43(6):1412-8.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours « Activité antiproliférative des peptides antimicrobiens sur la croissance des cellules tumorales »**

Auteur : **Mohamed AMICHE**

Adresse : IMRB- U 955 INSERM, Faculté de Médecine de Créteil

Adresse mail : [Mohamed.AMICHE@inserm.fr](mailto:Mohamed.AMICHE@inserm.fr)

#### Résumé

Le Cancer est la cause majeure de mortalité dans le monde avec une estimation de 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès survenus en 2012 par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. Il existe un large éventail de traitements contre les différentes tumeurs cancéreuses ; le taux de guérison est relativement élevé, mais en dépit des grands progrès qui ont été réalisés dans le diagnostic et la thérapie du cancer, il reste de nombreux inconvénients aux traitements actuels, notamment les effets qui altèrent la qualité de vie des malades. S'ajoutent les phénomènes de résistances aux médicaments ainsi que la faible spécificité des traitements qui détruisent aussi les cellules normales.

Il est par conséquent primordial de développer des traitements innovants qui, d'une part, déjoueraient les résistances acquises par les cellules cancéreuses à l'encontre des traitements actuels et d'autre part, seraient actifs à des concentrations plus faibles et moins toxiques pour l'Homme.

Des études de plus en plus nombreuses montrent que certains peptides antimicrobiens cationiques présentent, en plus de leur activité antimicrobienne, une activité antiproliférative sélective vis-à-vis de plusieurs lignées de cellules cancéreuses humaines et animales ainsi que des activités anti-tumorales et anti-angiogéniques *in vivo* sur des modèles de xenogreffe de souris. Ils sont, pour une partie, inactifs sur les cellules saines des mammifères. C'est alors qu'est née l'ère des Peptides antimicrobiens cationiques à activité antitumorale, une nouvelle piste très prometteuse à explorer en thérapie cancéreuse.

#### Références

1. Données d'incidence/mortalité Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F (2013). **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide**: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Schweizer, F. **Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity**. Eur J Pharmacol 2009. 625(1-3): 190-194
3. Hoskin, D. W. and A. Ramamoorthy **Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides**. 2008. Biochim Biophys Acta 1778(2): 357-375.
4. Riedl, s; Zweytirick, D; Lohner, K. **Membrane-active Host Defense Peptides –Challenges and Perspectives for the Development of Novel Anticancer Drugs**. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2011; 164: 766-781.
5. Gaspar D, Veiga A. S and Castanho M A. R. B. **From antimicrobial to anticancer peptides. A review**. Front Microbiol. 2013, 4 294, 1-16

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours : Signalisation Calcique et Cancer : Intérêt thérapeutique des PAMs**

**Auteur : Olivier MIGNEN**

Adresse : Unité Inserm U1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé- Université de Bretagne Occidentale, 22 Av Camille Desmoulins - 29200 BREST

Adresse mail : [Olivier.mignen@univ-brest.fr](mailto:Olivier.mignen@univ-brest.fr)

#### Résumé

---

De nombreux travaux ont établi l'implication des influx calciques dans les perturbations de l'homéostasie calcique des cellules cancéreuses(1, 2). Ces modifications de la signalisation calcique sont associées à des perturbations de processus cellulaires clefs impliqués dans le cancer tels que la prolifération, la migration, l'autophagie ainsi que la résistance à l'apoptose. Différents canaux calciques de la famille des TRPC et ORAI ainsi que les protéines STIM régulatrices de ces canaux, ont été démontrés comme impliqués dans les influx calciques participant aux processus cancéreux. Les canaux potassiques sensibles aux  $\text{Ca}^{2+}$  jouent aussi un rôle majeur dans la modulation des ces influx calciques. Ces molécules se regroupent sous forme de complexes protéiques appelés « signalplex » du fait de leur implication dans la signalisation cellulaire.

L'utilisation de la modulation de la signalisation calcique comme outil thérapeutique pour lutter contre le cancer a été suggéré depuis de nombreuses années et l'identification de modulateurs des influx calciques fait l'objet de nombreux travaux. Toutefois aucun modulateur spécifique des influx calciques n'a encore été mis en essais cliniques.

Les peptides antimicrobiens (PAMs) ont eux aussi été proposés comme pouvant être une alternative thérapeutique dans le traitement du cancer notamment de part leurs effets cytotoxiques (3-5) . Il est ainsi envisageable d'essayer d'identifier des PAMs ayant une activité modulatrice de la signalisation calcique et possédant des propriétés anti-cancéreuses.

#### Références

---

1. Roderick, H. L., and Cook, S. J.  **$\text{Ca}^{2+}$  signalling checkpoints in cancer: remodelling  $\text{Ca}^{2+}$  for cancer cell proliferation and survival.** *Nat Rev Cancer* (2008) **8**, 361-375
2. Prevarskaya, N., Skryma, R., and Shuba, Y. **Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors.** *Nat Rev Cancer* (2011) **11**, 609-618
3. Gaspar, D., Veiga, A. S., and Castanho, M. A. **From antimicrobial to anticancer peptides. A review.** *Frontiers in microbiology* (2013) **4**, 294
4. Harris, F., Dennison, S. R., Singh, J., and Phoenix, D. A. **On the selectivity and efficacy of defense peptides with respect to cancer cells.** *Medicinal research reviews* (2013) **33**, 190-234
5. Riedl, S., Zweytick, D., and Lohner, K. **Membrane-active host defense peptides--challenges and perspectives for the development of novel anticancer drugs.** *Chemistry and physics of lipids* (2011) **164**, 766-781

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

**Titre du cours : CalciScreen, une nouvelle plate-forme multicentrique de criblage de modulateurs des flux calciques.**

**Auteurs : O. Mignen<sup>1</sup>, C.Vandier<sup>2</sup>, B.Constantin<sup>3</sup>, S.Routier<sup>4</sup>, C.Brigaudeau<sup>1</sup>, A.Douaud Lecaille<sup>2</sup>**

Adresses : <sup>1</sup>Equipe « Canalopathies et signalisation Calcique » UMR Inserm 1078 – Université de Brest

<sup>2</sup>Equipe « Processus métabolique : rôle des canaux et transporteurs ioniques sensibles aux lipides » Laboratoire UMR Inserm 1069 – Université de Tours

<sup>3</sup>Equipe « Calcium & microenvironnement des cellules souches » CNRS ERL 7368 – Université de Poitiers

<sup>4</sup>Equipe « Chimie hétérocyclique pour l'innovation en thérapeutique et imagerie TEP » ICOA UMR CNRS 7311 – Université d'Orléans

Contact : [Olivier.mignen@univ-brest.fr](mailto:Olivier.mignen@univ-brest.fr)

#### Résumé

---

Nous présentons la nouvelle plate-forme multicentrique interrégionale CalciScreen, axée sur les canaux ioniques et labélisée par le Cancéropôle Grand Ouest (CGO). L'objectif de cette plate-forme est la recherche de modulateurs des flux calciques à des fins thérapeutiques (cancer) et l'étude des mécanismes de régulation de la signalisation calcique.

Elle regroupe principalement 3 équipes expertes dans le domaine de la signalisation calcique et de son implication en pathologie et aux compétences complémentaires afin de cribler des molécules sur leur capacité à : i) **moduler l'activité des canaux ioniques d'intérêts** (Patch Clamp – Inserm UMR1069 Tours) ; ii) **moduler la signalisation calcique** (Vidéo microscopie à fluorescence sur cellules individualisées : imagerie calcique et étude à moyen débit sur lecteur de plaque – Inserm UMR1078 – Brest) et iii) **moduler la migration cellulaire** (migration cellulaire 2D/3D en vidéo microscopie confocale spinning-disc).

CalciScreen dispose également d'un réseau de laboratoires partenaires en chimie de synthèse pour développer de nouvelles molécules chimiques pouvant moduler ces canaux et/ou complexes. CalciScreen propose de nombreux modèles cellulaires pertinents pour étudier l'implication de ces canaux et complexes canaux dans diverses pathologies et tout particulièrement le cancer et pour évaluer la spécificité des molécules testées.

Ainsi de nombreuses molécules ont déjà été testées dans le cadre du réseau Canaux Ioniques et Cancer du CGO tel que l'Ohmlin, qui agit spécifiquement sur les canaux SK3 et modifie la migration des cellules cancéreuses. Des molécules naturelles d'origine marines ou synthétiques ont aussi été analysées et ont montré une capacité à perturber *in vitro* les influx calciques sur un modèle de cellules leucémiques.

L'originalité de CalciScreen repose donc à la fois sur un criblage « raisonné » de molécules susceptibles de moduler la signalisation calcique, sur ses capacités d'analyser les voies de régulation mises en jeu et identifier les cibles impliquées. Cette plate-forme unique en Europe a vocation d'être utilisée par les laboratoires de recherche académique mais également permettra de développer des connections avec des partenaires industriels.

## École thématique

### Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes

---

#### Titre du cours « Parcours vers la valorisation et production de peptides »

Auteur : **Philippe BULET**

Adresse : Institut Albert Bonniot, Inserm 1209, CNRS UMR5309, Université Grenoble Alpes

Plateforme BioPark d'Archamps, 74160 Archamps

Adresse mail : [philippe.bulet@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:philippe.bulet@univ-grenoble-alpes.fr) ; [philippe.bulet@biopark-archamps.org](mailto:philippe.bulet@biopark-archamps.org)

#### Résumé

---

Le pipeline (gamme : ensemble des molécules en R&D ou en test clinique) des entreprises du médicament comporte plusieurs milliers de molécules (>15'000). Ce pipeline est riche en nombre de médicaments potentiels mais aussi en qualité d'innovations avec un enrichissement en composés actifs mieux ciblés (> 15% du pipeline). Historiquement ce pipeline est dominé par les petites molécules, bien que les taux d'attrition soient élevés. Actuellement les peptides représentent une part non négligeable du marché des médicaments, même si tout reste à faire autour des PAMs. Pour être suffisamment armée, une société pharmaceutique doit disposer d'un pipeline à la fois vaste, diversifié et, autant que possible, innovant. Notre bien-être et notre survie comme celle des sociétés pharmaceutiques dépendent inexorablement du développement de médicaments. Il est désormais évident et reconnu que nous ne pouvons pas continuer à nous appuyer indéfiniment sur les médicaments existants dans la mesure où ceux-ci n'ont qu'une « espérance » de vie limitée du fait de l'expiration des brevets, de l'apparition de générique et pour ce qui est des traitements antibiotiques de l'apparition de plus en plus rapide de résistances et multi-résistances aux antibiotiques dits conventionnels. Voilà pourquoi, dans un processus de développement de médicaments plus de 90% de candidats échouent entre leur identification et leur mise sur le marché. La route vers l'autorisation de mise sur le marché est parsemée d'obstacles et à côté de l'efficacité et de la tolérance, de nouveaux médicaments candidats doivent répondre à plusieurs autres exigences. Cela va inclure outre (i) la pharmacodynamique, (ii) la pharmacocinétique, (iii) la toxicité et (iv) les questions de sécurité. A cela il faut ajouter des facteurs économiques comme la productibilité, la concurrence, et la propriété intellectuelle. Nous discuterons certains de ces points au travers d'exemples.

#### Références

---

1. Uhlig T, Kyprianou T, Giancarlo Martinelli F, Oppici CA, Heiligers D, Hills D, Ribes Calvo X, Verhaert P. **The emergence of peptides in the pharmaceutical business: From exploration to exploitation.** *EuPA Open Proteomics*, **2014** 4:58-69 doi:10.1016/j.euprot.2014.05.003
2. Fosgerau K, Hoffmann T. **Peptide therapeutics: current status and future directions.** *Drug Discov Today*. **2015** 20(1):122-8. doi: 10.1016/j.drudis.2014.10.003.
3. Bray BL. **Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis.** *Nat Rev Drug Discov*. **2003** 2(7):587-93.
4. Andersson L, Blomberg L, Flegel M, Lpsa L, Verlander M. **Large-scale synthesis of peptides.** *Biopolymers (Peptide Science)*, **2000** vol. 55, 227-250
5. Martínez JL, Liu L, Petranovic D, Nielsen J. **Pharmaceutical protein production by yeast: towards production of human blood proteins by microbial fermentation.** *Curr Opin Biotechnol*. **2012** 23(6):965-71. doi: 10.1016/j.copbio.2012.03.011.

## **École thématique**

### **Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes**

---

#### **Titre du cours « Introduction aux brevets d'inventions »**

Auteur : **Emmanuel JELSCH**

Adresse : 19 rue des Epinettes CH 1227 Genève Suisse

Adresse mail : [jelsch@katzarov.com](mailto:jelsch@katzarov.com)

#### **Résumé**

---

De nos jours, personne ne peut nier l'importance croissante des brevets et de l'information en matière de brevets pour les entreprises, les universités et l'industrie, surtout dans une économie de marché mondialisée.

Aussi de plus en plus, les universités, les industries et les instituts de recherche publique ou privée protègent leurs inventions – qu'il s'agisse d'une découverte génétique, d'un logiciel ou autre – ce qui apporte des fonds à la recherche et encourage la création de nouvelles entreprises à haute valeur technologique. L'augmentation du nombre de brevets délivrés aux universités s'inscrit dans un cadre de politique générale plus large visant à favoriser le transfert technologique grâce à une interaction accrue entre la recherche publique et l'industrie afin que l'aide publique à la recherche-développement engendre davantage de bénéfices sociaux et privés.

En revanche, les connaissances et les informations techniques disponibles dans les brevets restent sous estimées en raison de la mauvaise connaissance et de la mauvaise compréhension desdits brevets et systèmes de recherche.

Cette présentation aura pour objet de brièvement passer en revue les mécanismes adéquats pour protéger et valoriser ses inventions ainsi que de comprendre les enjeux actuels et futurs de la propriété industrielle.

Après une introduction sur de la notion de propriété industrielle et de patrimoine immatériel nous traiterons en particulier des brevets d'invention en général ainsi que dans le domaine de la biotechnologie. La présentation portera également sur la procédure d'obtention d'un brevet au niveau national et international ainsi que des aspects stratégiques de cette protection.

#### **Références**

---

1. <http://www.wipo.int/portal/fr/>
2. [https://www.epo.org/index\\_fr.html](https://www.epo.org/index_fr.html)
3. <https://www.inpi.fr/fr>
4. <http://www.katzarov.com/>
5. [https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet\\_fr.html](https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet_fr.html)



## **École thématique**

### **Multifonction des peptides antimicrobiens : approche transversale de l'identification à la valorisation de ces peptides à multi-facettes**

---

#### **Titre du cours « Devenir d'une invention : maturation et transfert »**

Auteur : **Hervé LE DEIT**

Adresse : 20 rue Duquesne, CS 93837, 29238 Brest Cx3

Adresse mail : [herve.le-deit@ouest-valorisation.fr](mailto:herve.le-deit@ouest-valorisation.fr)

#### **Résumé**

---

Les SATT, Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies, sont des Sociétés par Actions Simplifiées créées par plusieurs établissements de recherche publics dans le cadre du Programme des Investissements d'Avenir (PIA), au sein de l'action « Valorisation ». 856 M€ ont été affectés à la création des SATT dont une part importante est consacrée à la propriété intellectuelle et à la maturation. Les SATT ont vocation à regrouper l'ensemble des équipes de valorisation des sites universitaires et à mettre fin au morcellement des structures. 160 établissements de recherche publique français ont confié la valorisation de leurs résultats de recherche à l'une des 14 SATT, ce qui apporte une simplification majeure pour les chercheurs et pour les entreprises.

Traits d'union entre la recherche académique et les marchés économiques, les SATT ont pour vocation de maximiser l'impact socio-économique des résultats de la recherche académique et de favoriser la création d'emplois en France en simplifiant, accélérant et facilitant le transfert de technologies et de connaissances de la recherche publique vers les entreprises de toute taille.

Disposant d'un fonds de maturation unique en France, les SATT protègent ces inventions, financent et accompagnent des projets d'innovation issus de ces inventions jusqu'à leur adoption par les entreprises en portant le risque technologique et financier inhérent à ces projets.

Dans ce cadre, la SATT Ouest Valorisation mène son action pour le compte de ses actionnaires la ComUE Université Bretagne Loire (UBL regroupant 21 établissements), le CNRS, l'INSERM, l'IRD et la CDC sur le territoire de la Bretagne et des Pays de La Loire avec une équipe d'une cinquantaine de personnes réparties sur quatre sites Rennes, Brest, Nantes et Angers. La présentation va concerner les process mis en oeuvre par la SATT pour identifier, protéger, maturer et licencier les inventions issues des laboratoires académiques.