



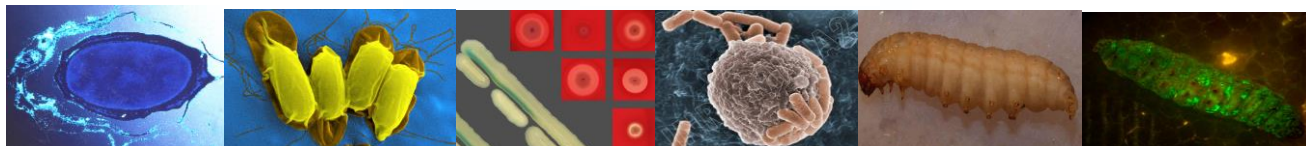
Microbiote Intestinal et Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

Philippe Langella, PhD

Directeur de Recherche INRA

**Directeur du Laboratoire des Interactions des Bactéries
Commensales et Probiotiques avec l'Hôte (ProbiHôte)**

Institut Micalis, UMR1319 INRA-AgroParisTech



Plan

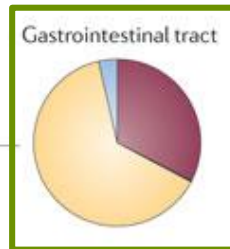
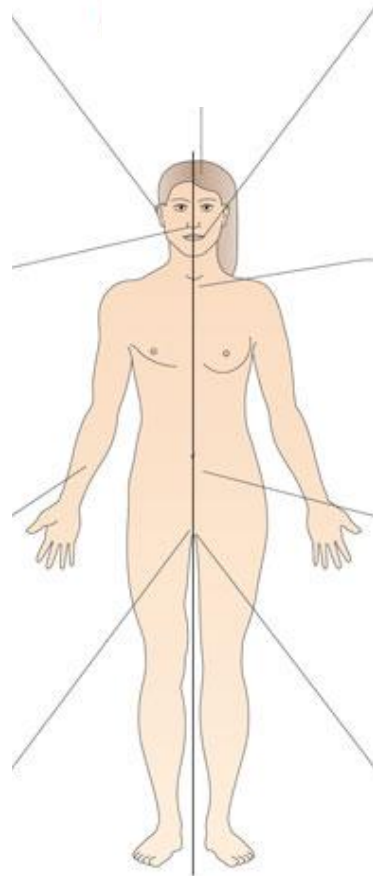
Introduction : le microbiote intestinal et la santé humaine

Chapitre I: *Faecalibacterium prausnitzii* et les MICI

Chapitre II: des lactobacilles producteurs de ligands Ahr et les MICI

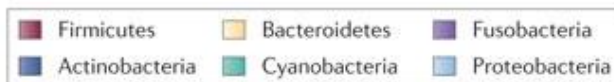
Conclusions-perspectives

Nous hébergeons plusieurs microbiotes



Le microbiote intestinal :

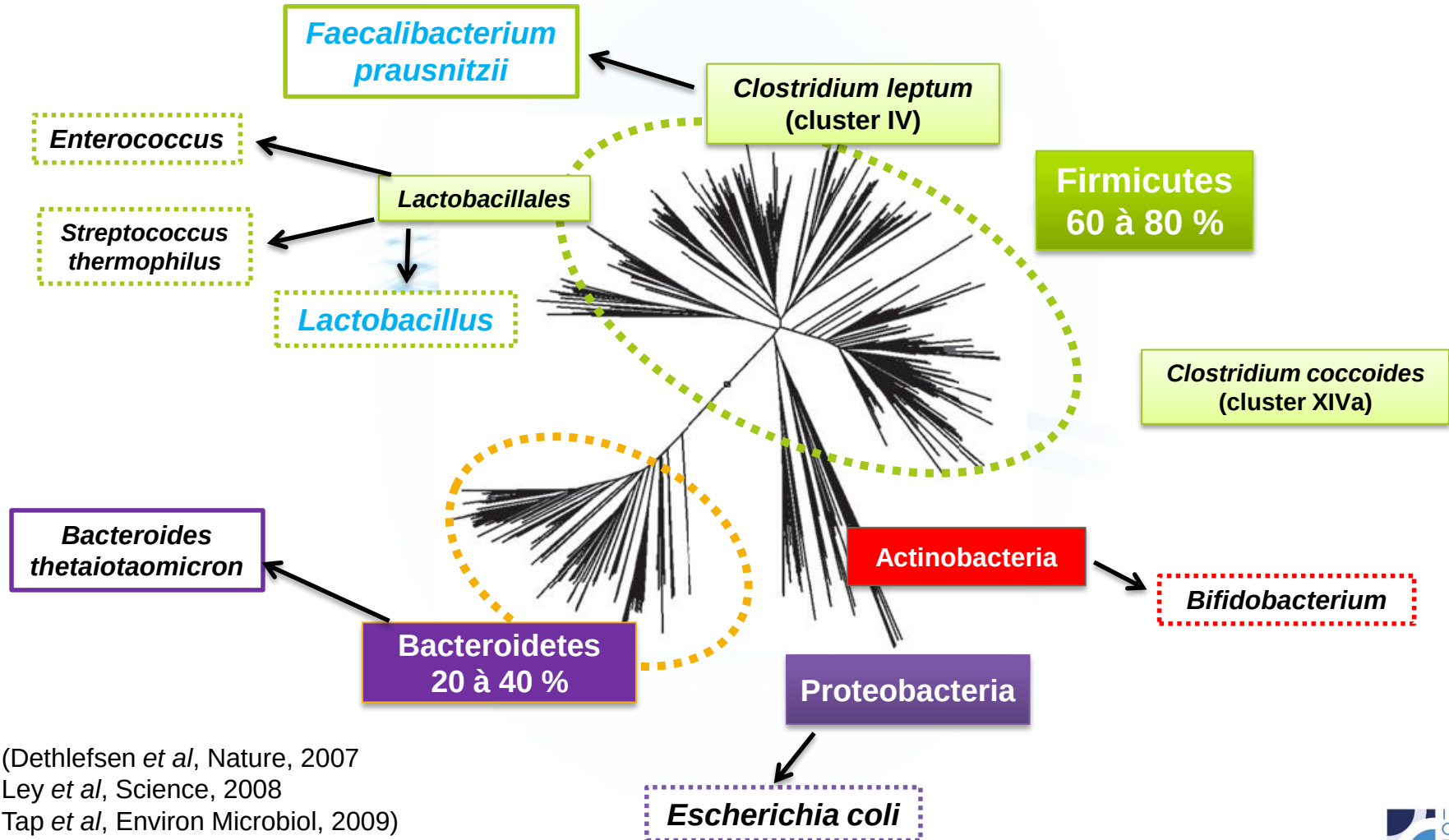
- L'écosystème le plus complexe du corps humain composé de bactéries, d'archaebactéries, de virus et de champignons
- 1-2 kilos de notre poids corporel ; 10^{14} microorganismes; ~1000 espèces bactériennes intestinales identifiées



(Spor et al, Nat. Rev. Microbiol., 2011)

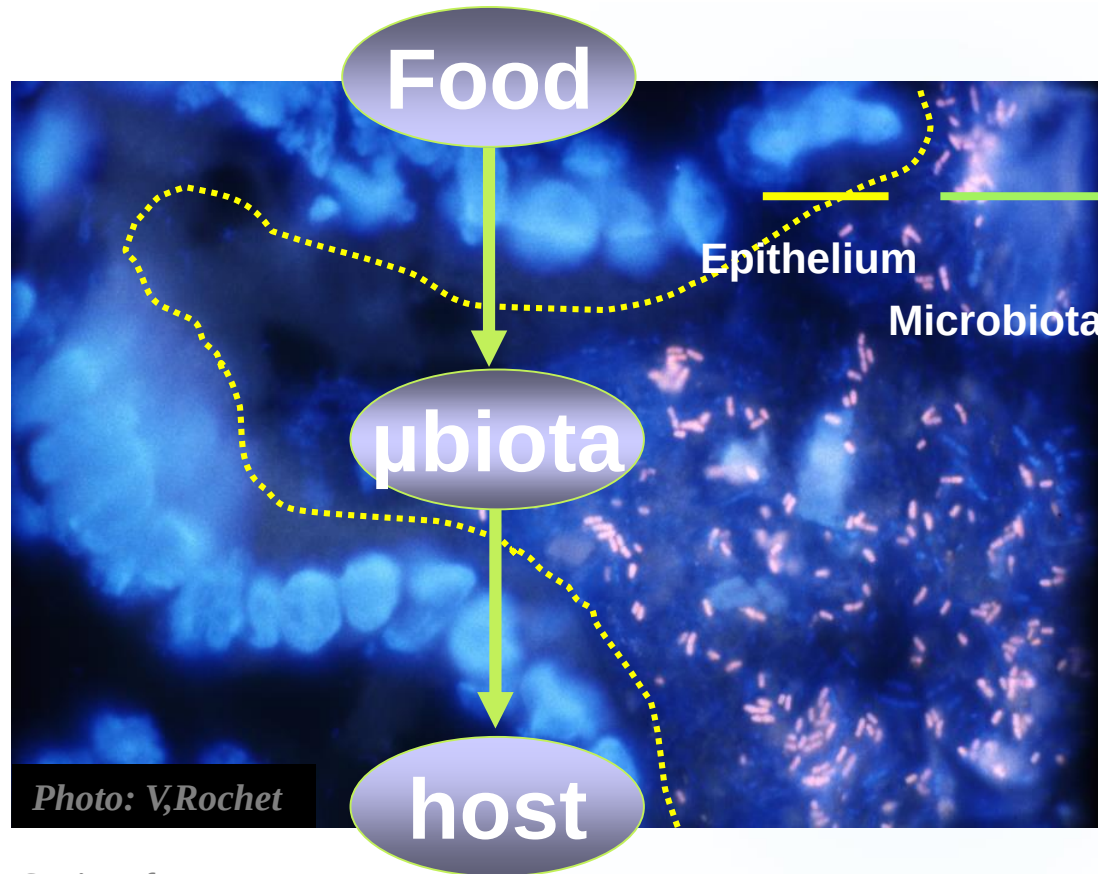
La diversité phylogénétique du microbiote intestinal

2 phyla majeurs : **Firmicutes et Bacteroidetes** (80 à 90 % du microbiote) 3000 espèces identifiées



(Dethlefsen *et al*, Nature, 2007
Ley *et al*, Science, 2008
Tap *et al*, Environ Microbiol, 2009)

Le microbiote intestinal humain

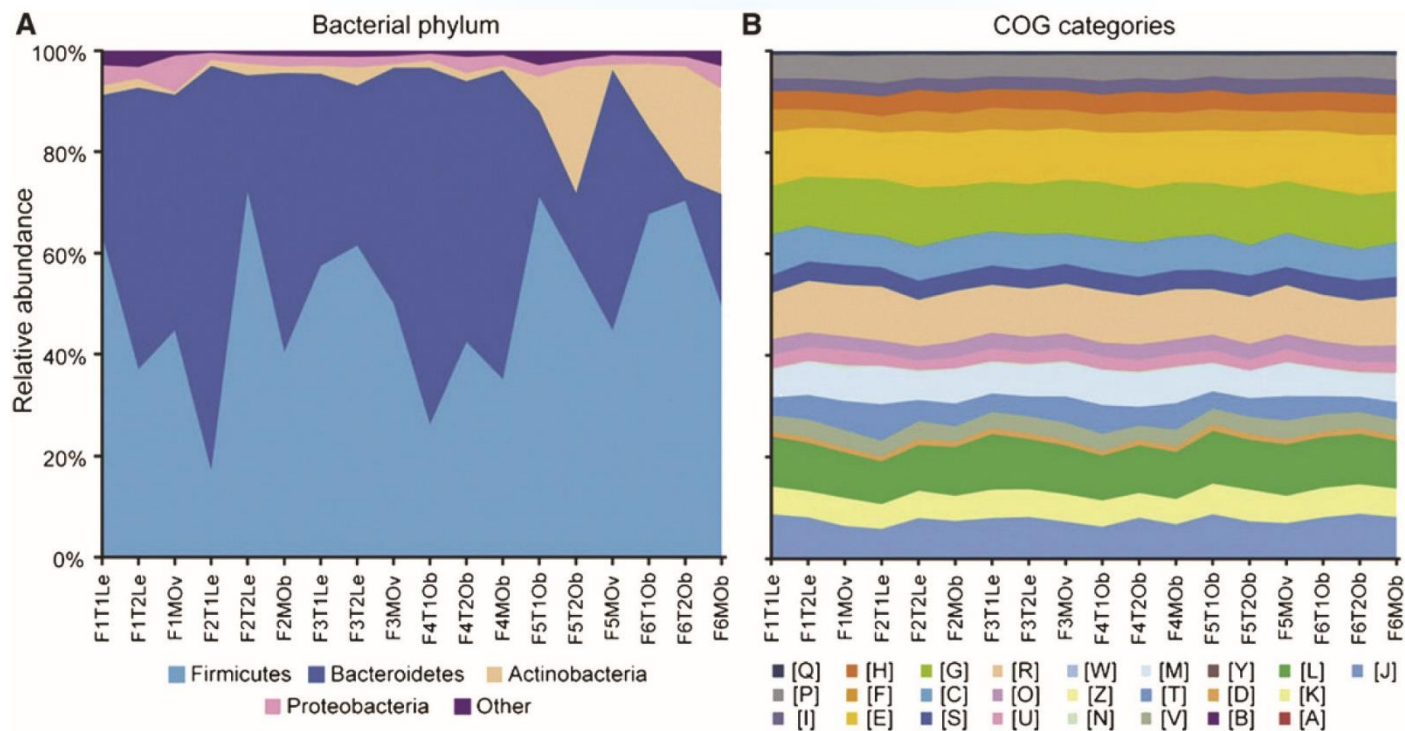


Section of mouse caecum

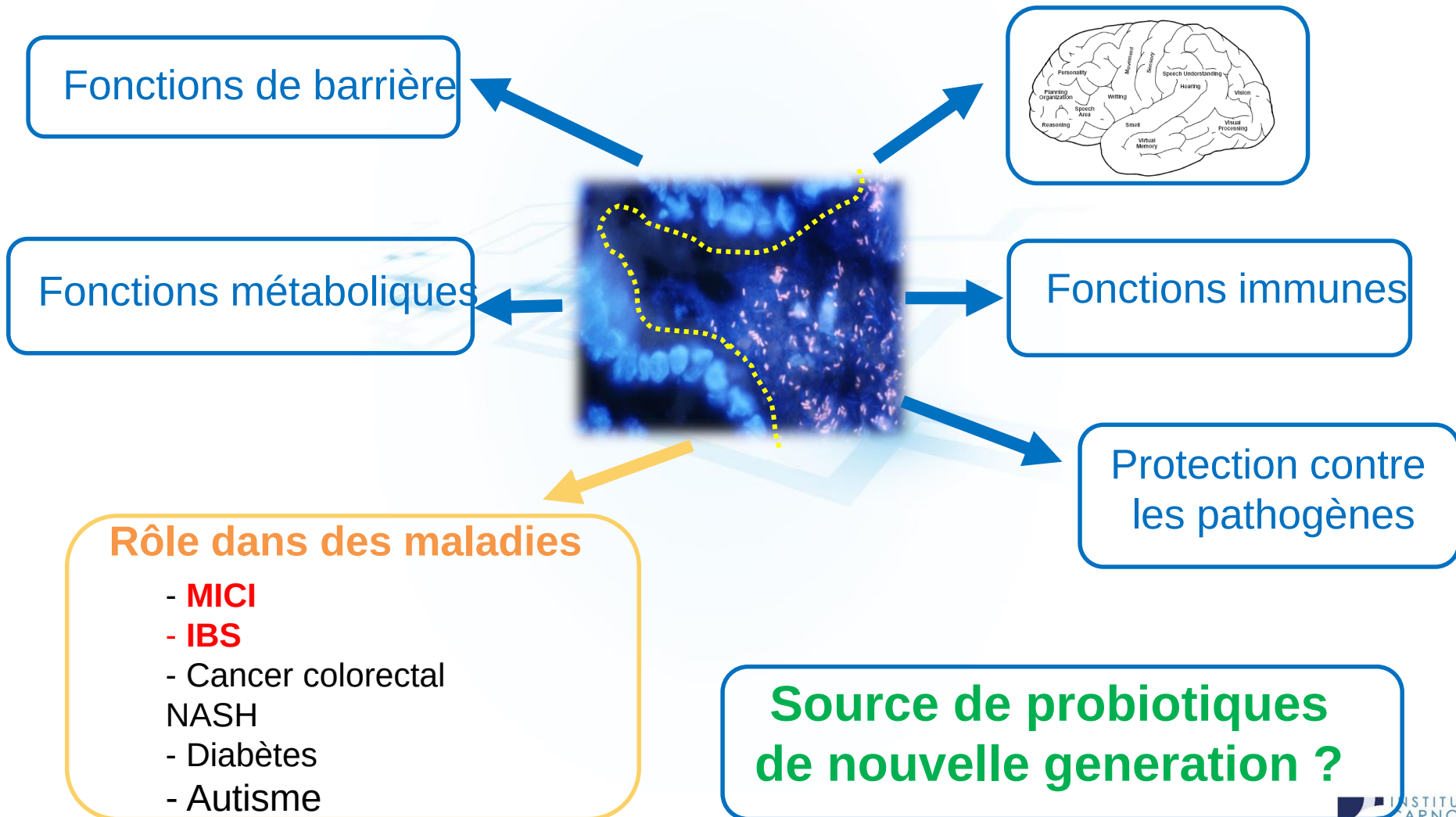
- Microbiote fécal :
 - > 10^{11} $\mu\text{org/g}$
- 10^{14} bactéries
- ~ 1000 espèces identifiées
- Adapté et fonctionnellement stable
- Rôles en nutrition, physiologie, immunité et protection
- Répertoire génétique :
 - ~100 x génome humain

Santé ↔ Maladie

Le microbiote intestinal diffère d'un individu à l'autre mais est similaire fonctionnellement

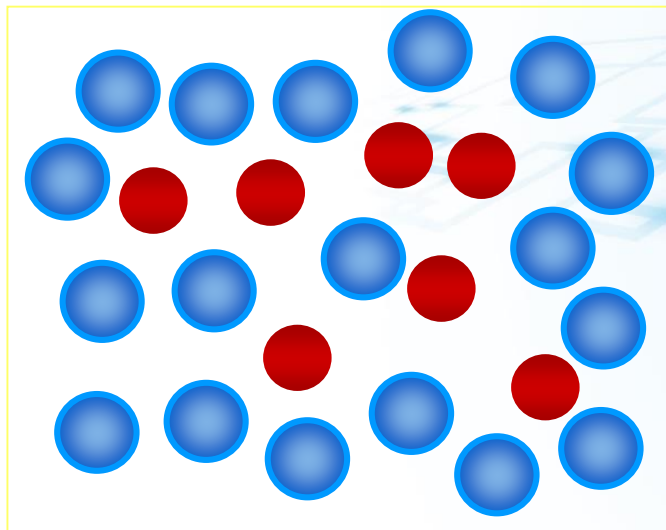


Rôles du microbiote intestinal en santé humaine

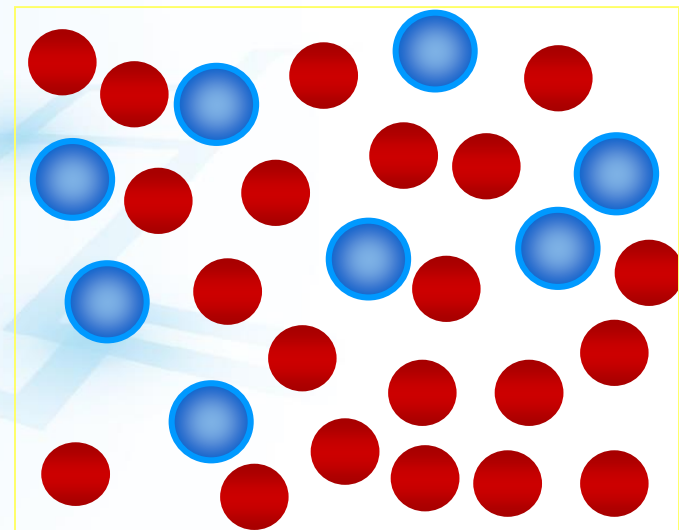


Dysbiose : modification de la composition du microbiote intestinal

>>> Déséquilibre entre les **symbiontes** et les **pathobiontes**



Eubiose/Normobiose :
homéostasie entre l'hôte
et le microbiote



Dysbiose :
rupture
d'homéostasie

Dysbiose du microbiote intestinal observée dans de nombreuses maladies

Diarrhées Associées
aux Antibiotiques (DAA)

Maladie de Crohn

RCH

Comportement

Pouchite

Obésité

Diabète Type-2

Diabète Type-1

Maladie Coeliaque

Allergie

Autisme

Cancer colorectal

Infection HIV

Beaugerie et Petit, 2004

Seksik *et al.*, 2003; Sokol *et al.*, 2006, 2008, 2009;

Dicksved *et al.*, 2008; Willing *et al.*, 2009

Sokol *et al.*, 2008; Martinez *et al.*, 2008,

Varela *et al.*, 2013

Bercik *et al.*, 2011, Gareau *et al.*, 2011

Lim *et al.*, 2009, Kühbacher *et al.*, 2006

Ley *et al.*, 2007; Kalliomäki *et al.*, 2008

Cani and Delzenne, 2009

Dessein *et al.*, 2009; Wen *et al.*, 2008

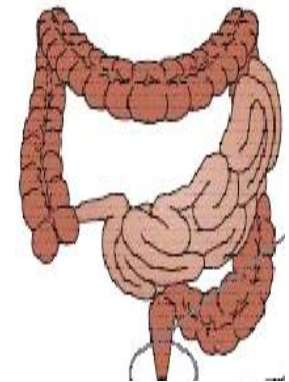
Nadal *et al.*, 2007; Collado *et al.*, 2009

Kirjavainen *et al.*, 2002; Björkstén, 2009

Finegold *et al.*, 2002; Paracho *et al.*, 2005

Scanlan *et al.*, 2008; Sobhani *et al.*, 2011

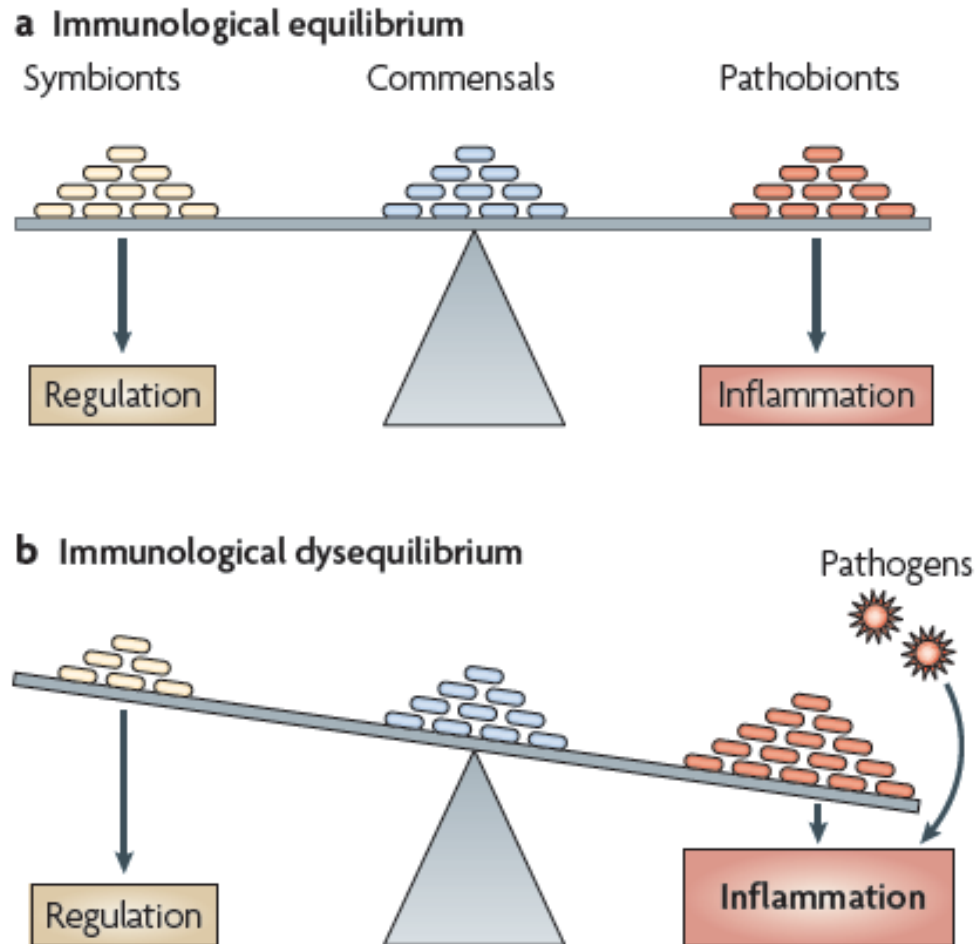
Gori *et al.*, 2008



>> Deux constantes observées dans ces dysbioses :

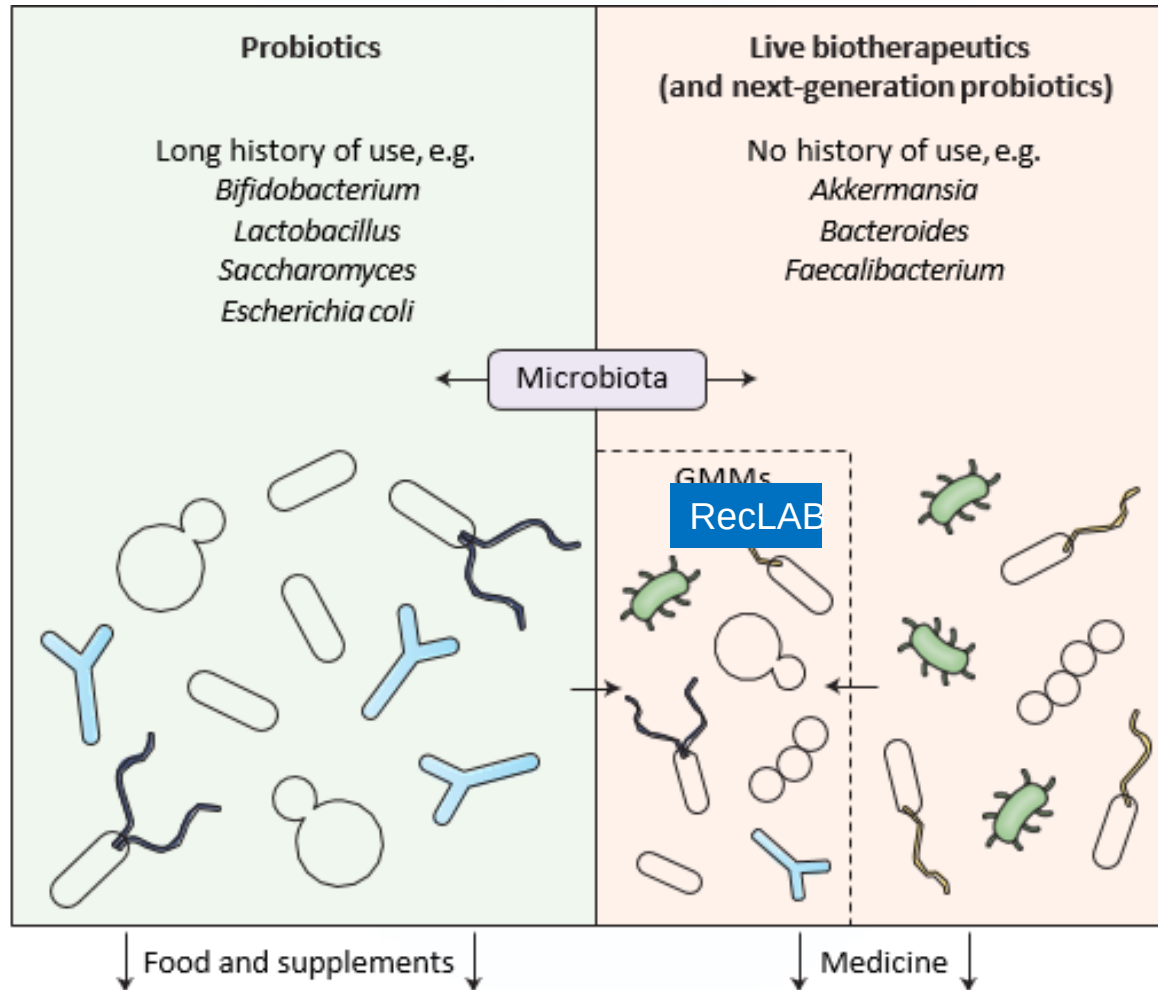
- 1. Une baisse de la diversité bactérienne et une disparition de bactéries Commensales bénéfiques comme *Faecalibacterium* ou *Akkermansia*.**
- 2. Une perméabilité intestinale accrue et une inflammation de bas grade**

Dérégulation immunitaire associée au dysbiose du microbiote intestinal



(Round JL, Mazmanian SK. Nat Rev Immunol. 2009)

Probiotiques traditionnels et de nouvelle génération



(O'Toole et al, 2017, Nature Reviews Microbiology)

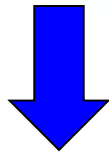
Les dysbioses à la base de la sélection de probiotiques de nouvelle génération ?

STRATEGIE CLASSIQUE

Panel de 50 à 100 candidats



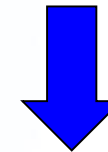
Modèles cellulaires et animaux



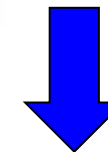
1-3 nouvelles souches de probiotiques traditionnels

STRATEGIE « DYSBIOSE »

Mise en évidence de dysbiose en comparant les microbiotes de sains et de patients



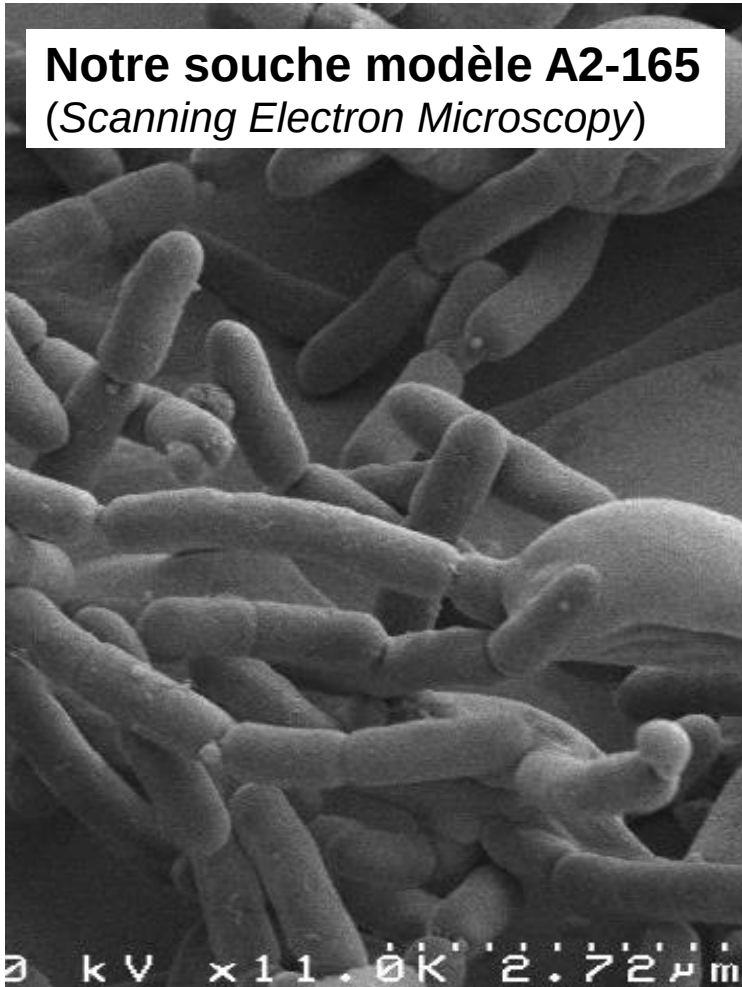
Identification d'1 candidat (comme *F. prausnitzii*)



Validation en modèles cellulaires et animaux

L'exemple de *Faecalibacterium prausnitzii*

Notre souche modèle A2-165
(Scanning Electron Microscopy)



(Plateforme MIMA 2, INRA, T. Meylheuc)

- ✓ Bacille GRAM +
- ✓ Membre du core phylogénétique (3,5% de notre microbiote)
- ✓ Membre majeur du groupe des *Clostridium leptum* cluster IV
- ✓ Producteur de butyrate
- ✓ Extrêmement sensible à l'O₂



Duncan *et al.*, 2002
Qin *et al.*, Nature 2010
Sokol *et al.*, PNAS 2008
Wrzosek *et al.*, BMC Biol 2013
Miquel *et al.*, Curr Opi Micro 2013
Martin *et al.*, IBD 2013
Sarrabayrouse *et al.*, PloS Biol, 2013
Laval *et al.*, Gut Microbes 2014
Martin *et al.*, BMC Micro 2014
Rajca *et al.*, IBD 2014
Miquel *et al.*, mBio 2015
Quevrain *et al.*, Gut 2015
Miquel *et al.*, Scientific Rep 2016
Breyner *et al.*, Frontiers Micro 2017
Martin *et al.*, Frontiers Micro 2017
Benevides *et al.*, Frontiers Micro 2017

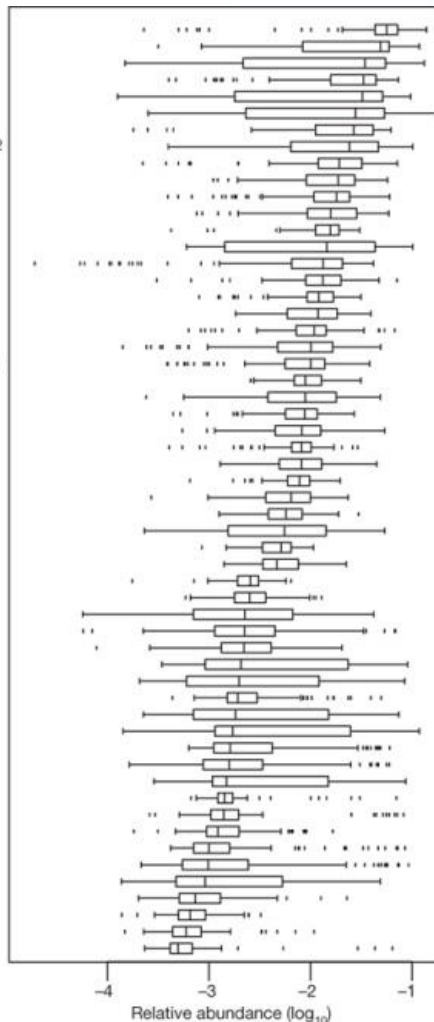
Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

F. prausnitzii, membre du core phylogénétique

57 species present in 90% of subjects

18 species present in 100% of subjects

Bacteroides uniformis
Alistipes putredinis
Parabacteroides merdae
Dorea longicatena
Ruminococcus bromii L2-63
Bacteroides caccae
Clostridium sp. SS2-1
Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482
Eubacterium hallii
Ruminococcus torques L2-14
Unknown sp. SS3 4
Ruminococcus sp. SR1 5
→ Faecalibacterium prausnitzii SL3 3
Ruminococcus lactaris
Collinsella aerofaciens
Dorea formicigenerans
Bacteroides vulgatus ATCC 8482
Roseburia intestinalis M50 1
Bacteroides sp. 2_1_7
Eubacterium siraeum 70 3
Parabacteroides distasonis ATCC 8503
Bacteroides sp. 9_1_42FAA
Bacteroides ovatus
Bacteroides sp. 4_3_47FAA
Bacteroides sp. 2_2_4
Eubacterium rectale M104 1
Bacteriodes xylanisolvans XB1A
Coproccoccus comes SL7 1
Bacteroides sp. D1
Bacteroides sp. D4
Eubacterium ventriosum
Bacteroides dorei
Ruminococcus obeum A2-162
Subdoligranulum variabile
Bacteroides capillosus
Streptococcus thermophilus LMD-9
Clostridium leptum
Holdemania filiformis
Bacteroides stercoris
Coproccoccus eutactus
Clostridium sp. M62 1
Bacteroides eggerthii
Butyrivibrio crossotus
Bacteroides finegoldii
Parabacteroides johnsonii
Clostridium sp. L2-50
Clostridium nexile
Bacteroides pectinophilus
Anaerotruncus colihominis
Ruminococcus gnavus
Bacteroides intestinalis
Bacteroides fragilis 3_1_12
Clostridium asparagiforme
Enterococcus faecalis TX0104
Clostridium scindens
Blautia hansenii



→ Faecalibacterium prausnitzii SL3 3

Roseburia intestinalis M50 1

Bacteroides vulgatus ATCC 8482

Bacteroides sp. 9_1_42FAA

Ruminococcus sp SR1 5

Coproccoccus comes SL7 1

Bacteroides sp. 2_1_7

Bacteriodes xylanisolvans XB1A

Ruminococcus torques L2-14

Bacteroides sp. 2_2_4

Bacteroides sp. D4

Bacteroides dorei

Ruminococcus obeum A2-162

Ruminococcus lactaris

Bacteroides capillosus

Bacteroides finegoldii

Clostridium sp M62 1

Clostridium nexile

(Qin et al. Nature 2010)

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)

- Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique
- Affecte les adolescents
- Altère la qualité de vie
- Succession de crises et de rémission
- Des traitements suspensifs mais pas de traitement curatif
- Complications : hospitalisation, infections et cancer
- ▶ Dysbiose du microbiote intestinal :
 - Baisse des Firmicutes et augmentation des Proteobactéries

A. Normal colon



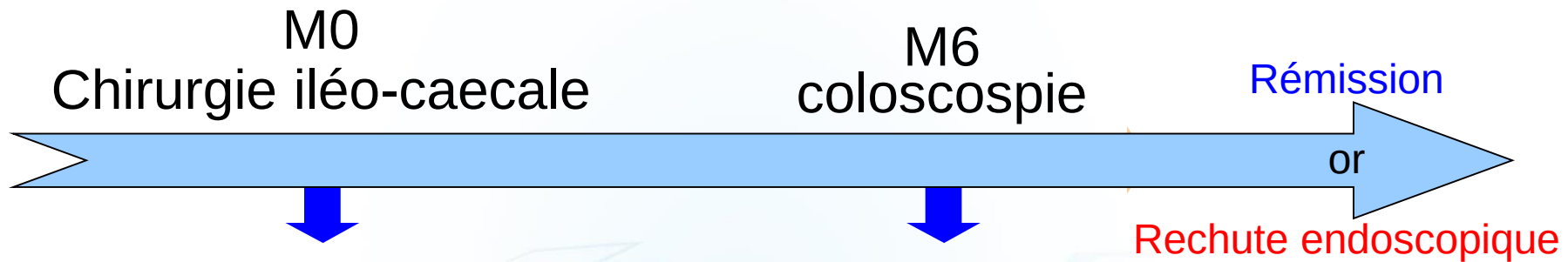
B. Crohn's disease



C. Ulcerative Colitis



20 malades de Crohn iléal actif nécessitant une chirurgie iléo-caecale



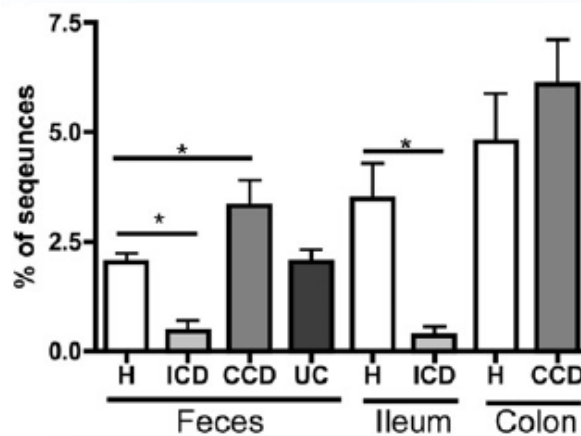
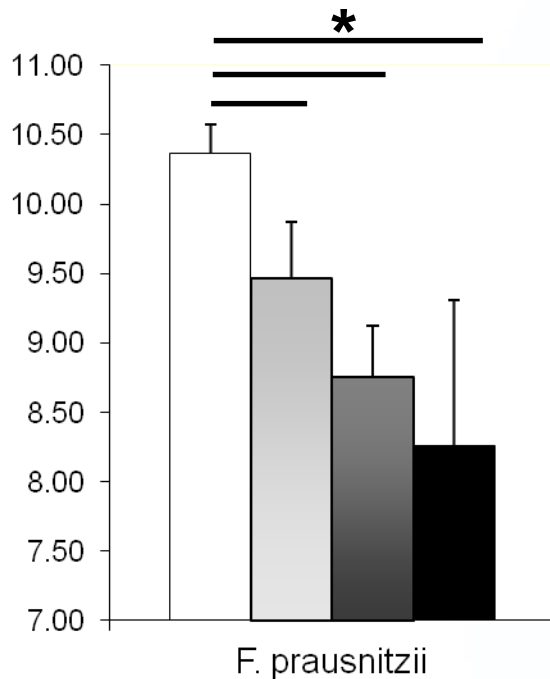
- Eub338 (Eubacteria)
- Bac303 (*Bacteroides-Prevotella*)
- Ent1458 (Enterobacteria)
- Erec482 (*Clostridium coccoïdes*)
- Lab158 (*Lactobacillus-Enterococcus*)
- Bif164 (*Bifidobacterium*)
- **Fprau645 (*F. prausnitzii*)**

F. prausnitzii à M0
 $3,3\% \pm 3,4 \rightarrow$ Rémission à M6
VS
 $0,3\% \pm 0,5 \rightarrow$ Rechute à M6
($p=0.03$)

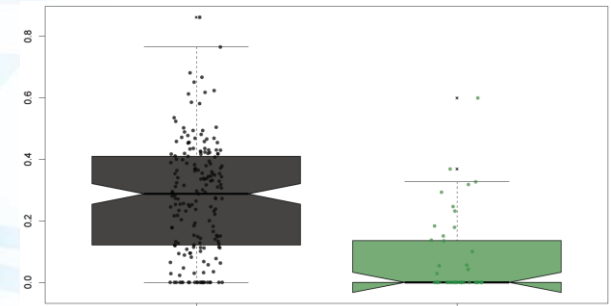
>>> Rechute chez les patients dysbiotiques en *F. prau*

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Faecalibacterium prausnitzii est diminué chez les patients MICI



Control Ileal CD



- Self limited colitis
- Active IBD
- IBD in remission
- Healthy subjects

(Sokol *et al.* IBD 2009)

Willing *et al.* Gastroenterology 2010

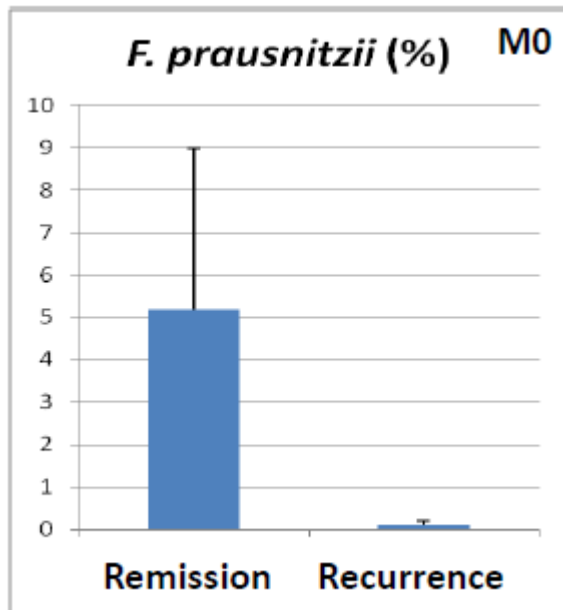
Morgan, Tickle, Sokol *et al.* Genome Biology 2012)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Le niveau de *F. prausnitzii* a une valeur prédictive chez les patients MICI

- **Niveau au moment d'une opération :**
prédicatif d'une rechute endoscopique à 6 mois

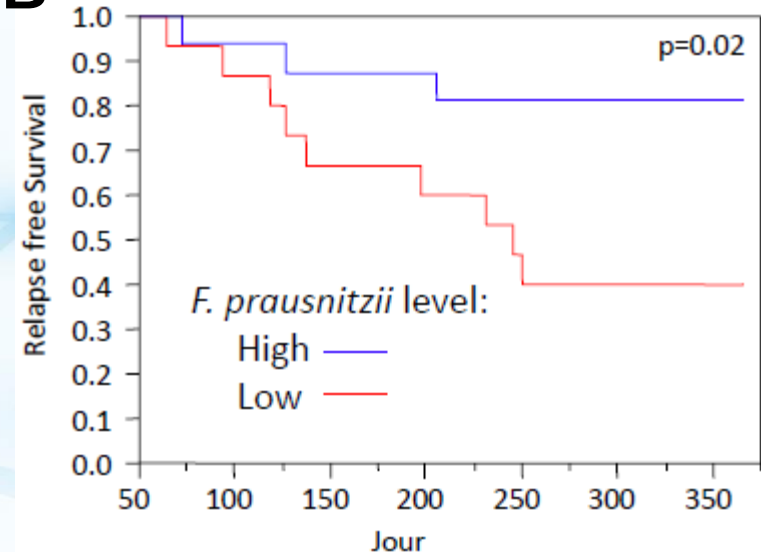
A



(Sokol et al. PNAS 2008)

- **Niveau au moment de l'arrêt d'Infliximab :**
prédicatif d'une rechute clinique

B



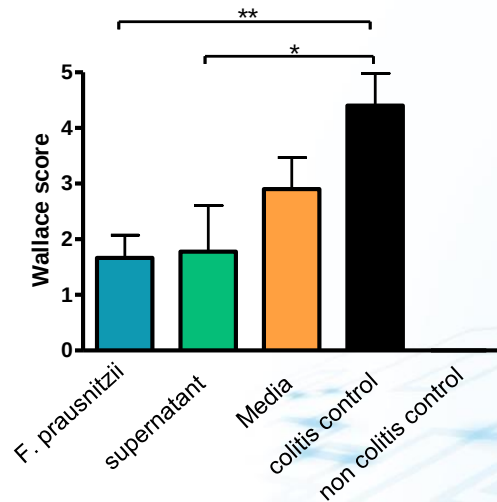
(Rajca et al. IBD 2014)

Hypothèse à valider : *F. prausnitzii* a-t-il des propriétés anti-inflammatoires ?

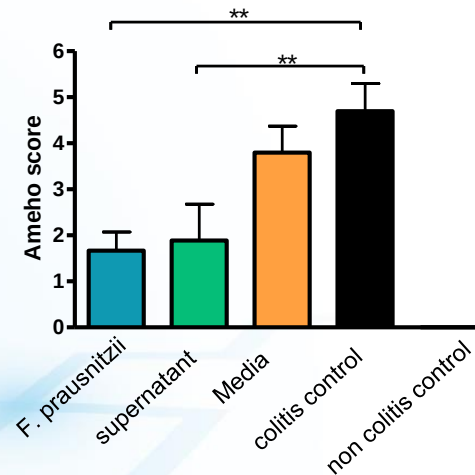
Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

F. prausnitzii et son surnageant ont des effets protecteurs

Wallace macroscopic scores



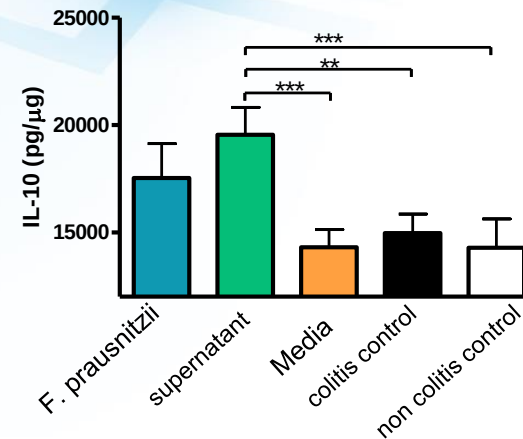
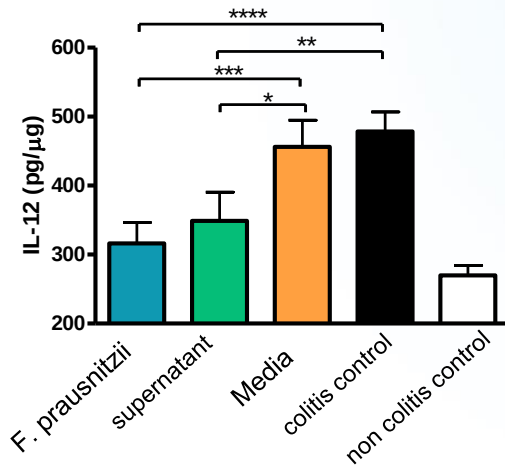
Ameho histological scores



IL-12

Cytokines coliques

IL-10



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

(Sokol et al, PNAS, 2008)

Une publication pionnière

AS PNAS

Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients

Harry Sokol^{*†}, Bénédicte Pigneur^{*‡}, Laurie Watterlot^{*}, Omar Lakhdari^{*}, Luis G. Bermúdez-Humarán^{*}, Jean-Jacques Gratadoux^{*}, Sébastien Blugeon^{*}, Chantal Bridonneau^{*}, Jean-Pierre Furet^{*}, Gérard Corthier^{*}, Corinne Grangette[§], Nadia Vasquez[¶], Philippe Pochart[¶], Germain Trugnan[‡], Ginette Thomas[‡], Hervé M. Blottière^{*}, Joël Doré^{*}, Philippe Marteau^{||}, Philippe Seksik^{*††}, and Philippe Langella^{*.†††}

^{*}Unité Ecologie et Physiologie du Système Digestif, Institut National de la Recherche Agronomique U910, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas, France; [†]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U538, Pierre and Marie Curie University, 75571 Paris, France; [‡]Laboratoire des Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses, Institut Pasteur de Lille, Rue du Professeur Calmette, 59000 Lille, France; [§]Laboratoire de Biologie EA 3199, Conservatoire National des Arts et Métiers, 75003 Paris, France; and ^{||}Gastroenterology Unit, Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75010 Paris, France

Edited by Todd R. Klaenhammer, North Carolina State University, Raleigh, NC, and approved September 8, 2008 (received for review May 22, 2008)

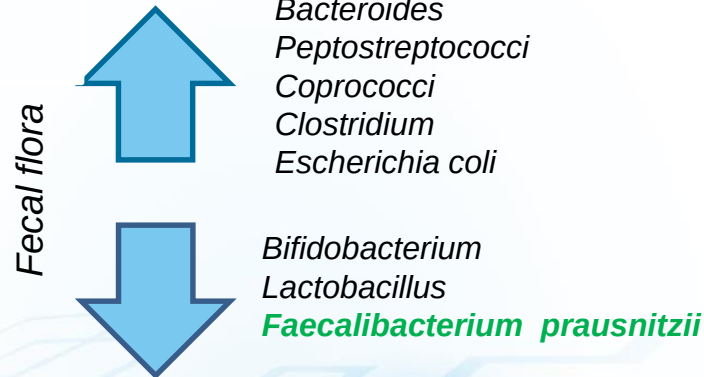
(~1300 citations sur Web of Knowledge
et 1950 citations sur Google Scholar)

>> *F. prausnitzii*, modèle de probiotique de nouvelle génération

(Sokol et al, 2008)

F. prausnitzii : une bactérie impliquée dans les dysbioses

Dans les MICI :



Dans d'autres maladies digestives :

(Swidsinski *et al.*, 2002; Manichanh *et al.*, 2006; Seksik *et al.*, 2006; Sokol *et al.*, 2009; Varela *et al.*, 2013)



F. prausnitzii

Cancer colorectal

(Balamurugan R. *et al.*, 2008
McLaughlin SD. *et al.*, 2010)

Syndrome de l'intestin irritable

(Rajilic-Stojanovic M. *et al.*, 2011)

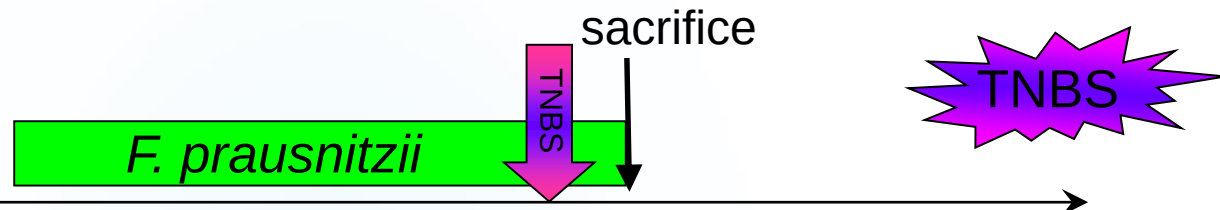
***F. prausnitzii*, un senseur de bonne santé intestinale ?**



Notre modèle de colite aigue induite au TNBS

Harry Sokol

F. prausnitzii



Supernatant



Colitis +



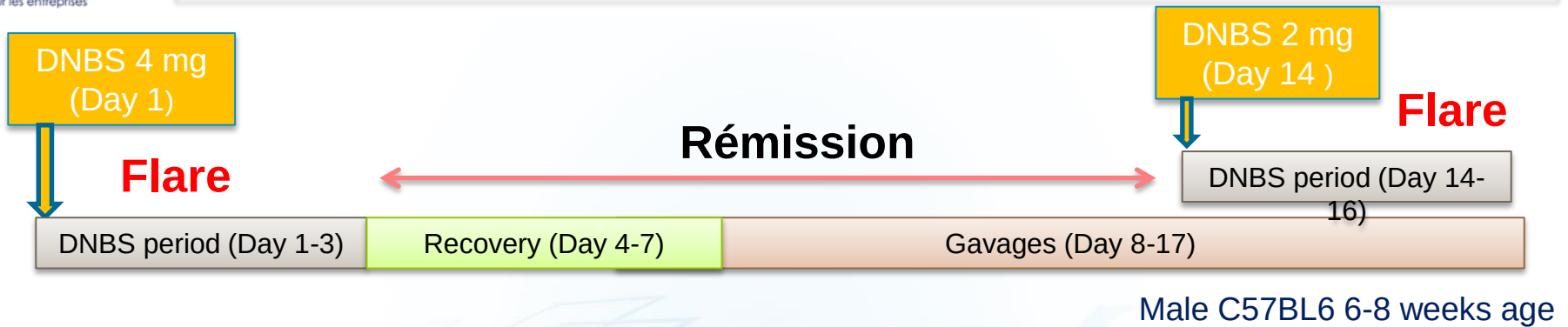
Colitis -



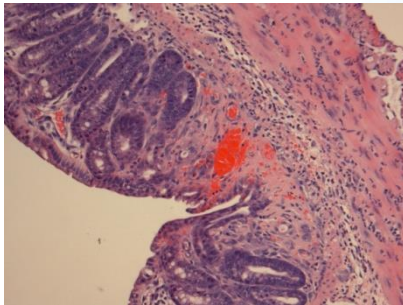
Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

(Sokol *et al*, 2008)

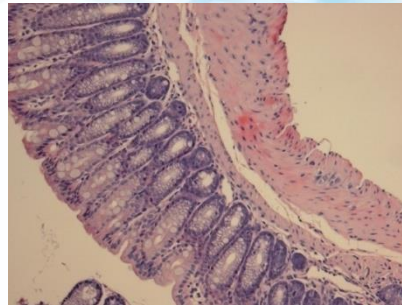
Notre modèle de colite chronique induite au DNBS



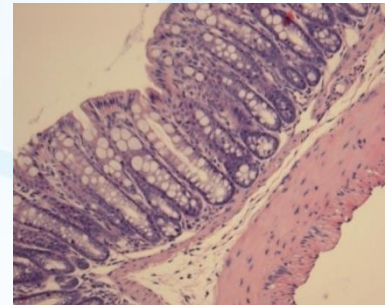
Colitis control
(Goblet depletion,
infiltration, erosion)



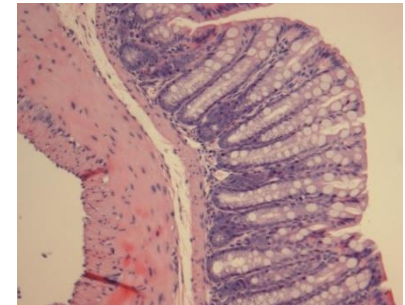
Negative control
PBS



Bacteria
(low infiltration)



Supernatant
(low infiltration)



***F. prausnitzii* est aussi protecteur dans ce modèle qui reproduit la chronicité et les crises observées chez les patients MICI**

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

(Martin et al, 2014, IBD)

Les modes d'action de *F. prausnitzii* ?

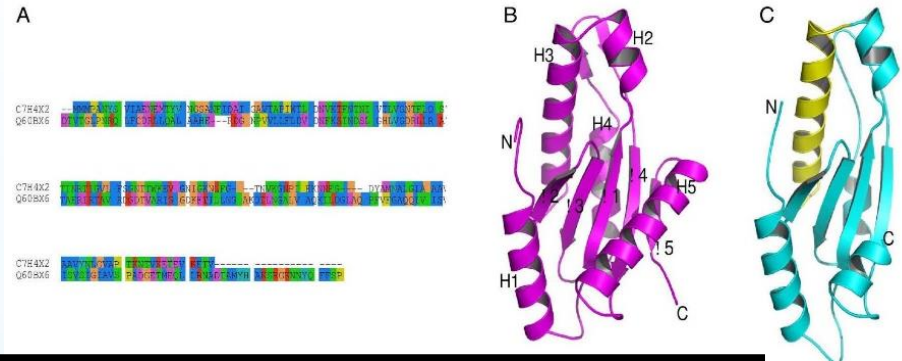
Downloaded from <http://gut.bmj.com/> on June 7, 2016 - Published by group.bmj.com

Inflammatory bowel disease

ORIGINAL ARTICLE

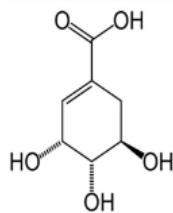
Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease

Gut

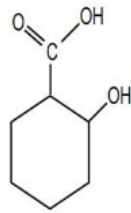


RESEARCH ARTICLE

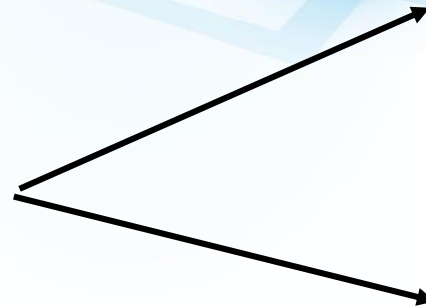
Identification of Metabolic Effects of *Faecalibacterium* s Linked to Anti-Inflammatory



Shikimic acid



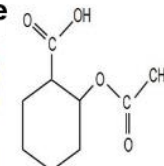
Salicylic acid



Anti-inflammatory



Anti-nociceptive



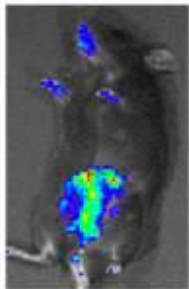
Aspirin (acetylsalicylic acid)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

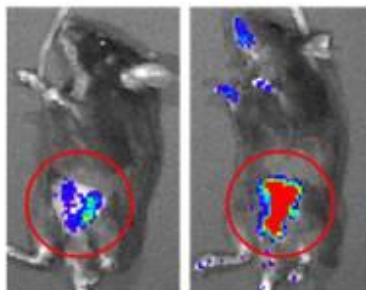
Effet de MAM sur Nf-kB *in vivo* ?

D2

PBS

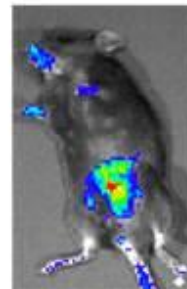


pILMAM+DNBS

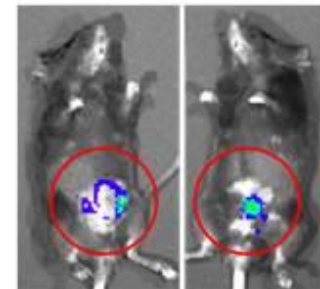


D4

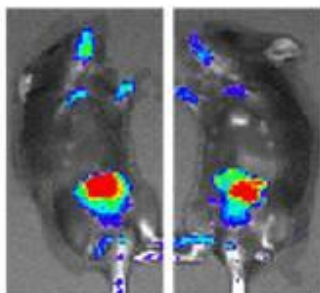
PBS



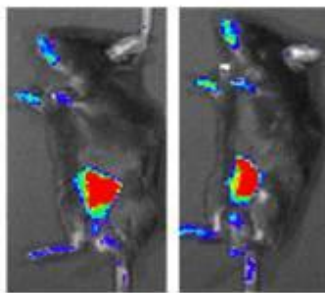
pILMAM+DNBS



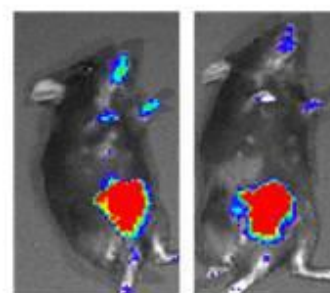
PBS+DNBS



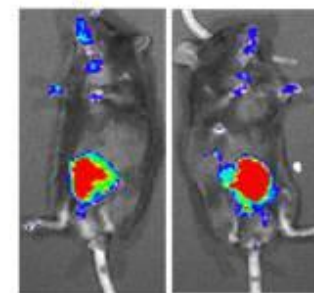
pILEMPTY+DNBS



PBS+DNBS



pILEMPTY+DNBS

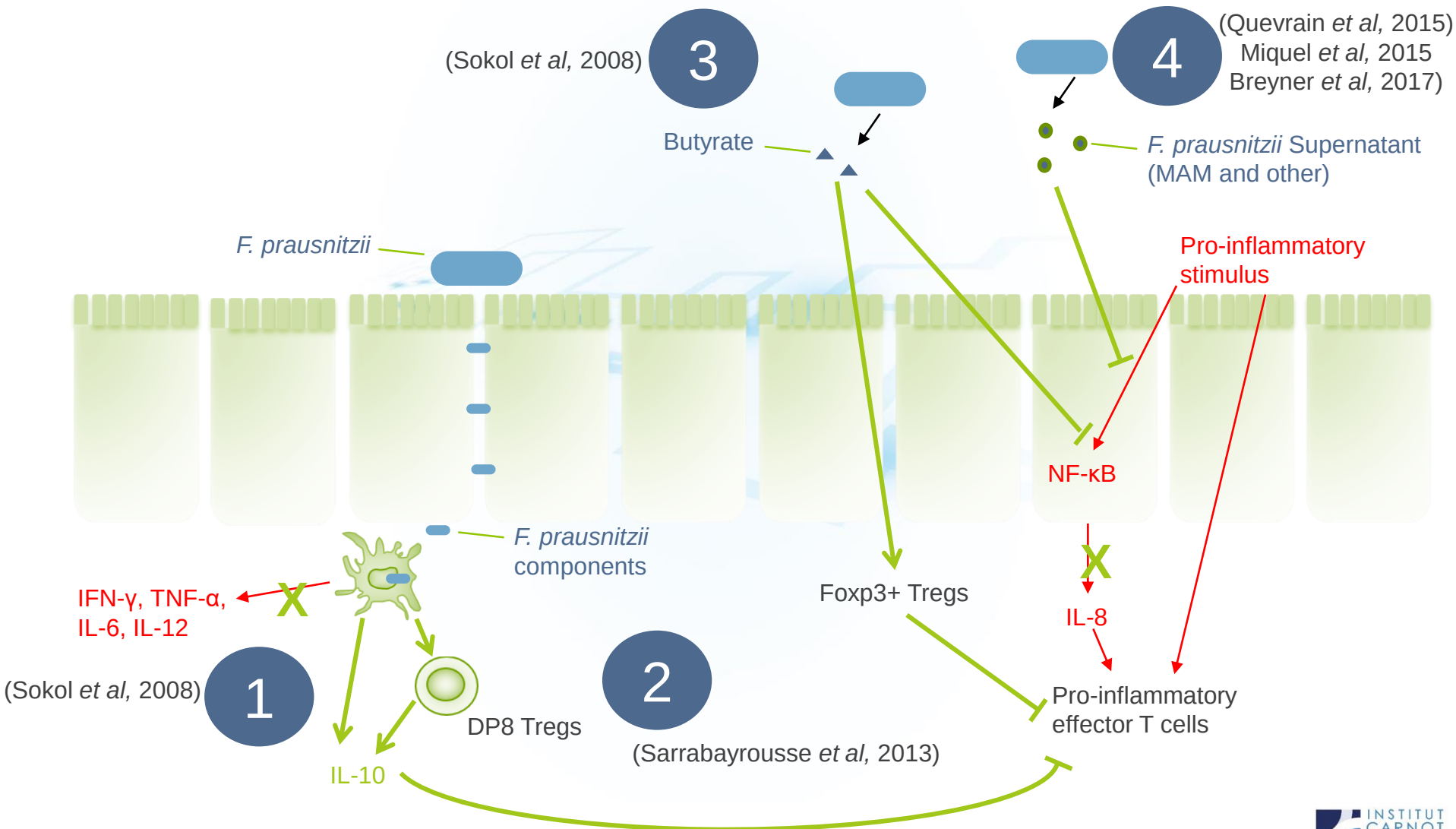


MAM inhibe NF-kB *in vivo*

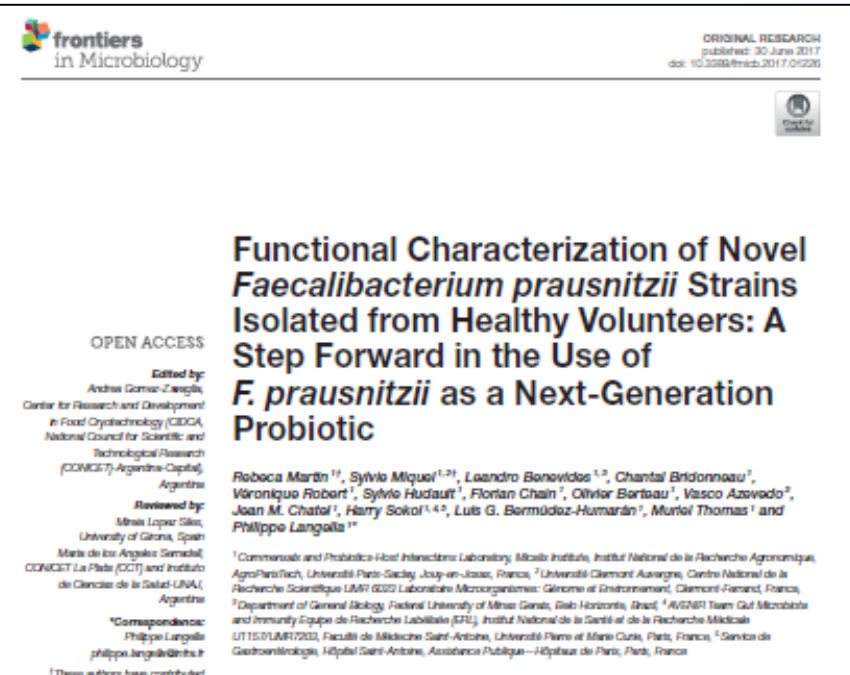
(Breyner *et al.*, Front in Mic, 2017)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Les modes d'action de *Faecalibacterium prausnitzii*



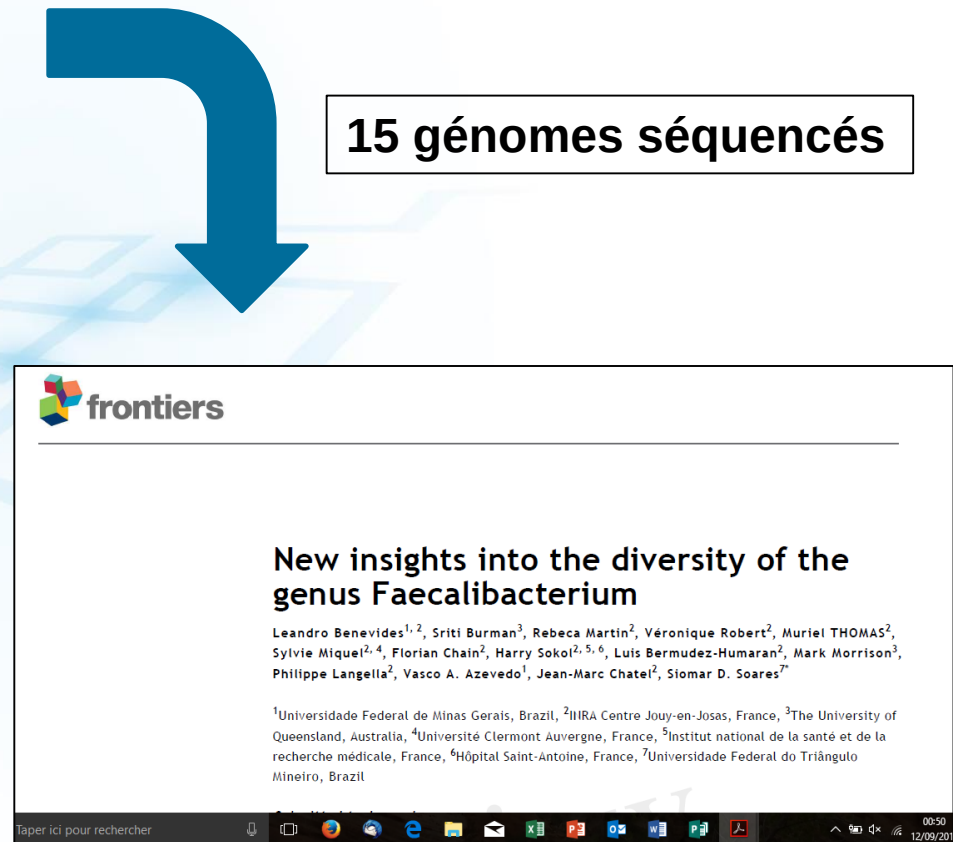
Nouvelles souches séquencées de *F. prausnitzii*



(Martin *et al*, 2017)



**Choix de notre souche
propriétaire CNCM-4573**



15 génomes séquencés

(Benevides *et al*, 2017)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Applications chez l'Homme de *F. prausnitzii* ?

Identification de *F. prausnitzii*



Utilisation de
prébiotiques
et/ou de
probiotiques
pour augmenter
F. prausnitzii



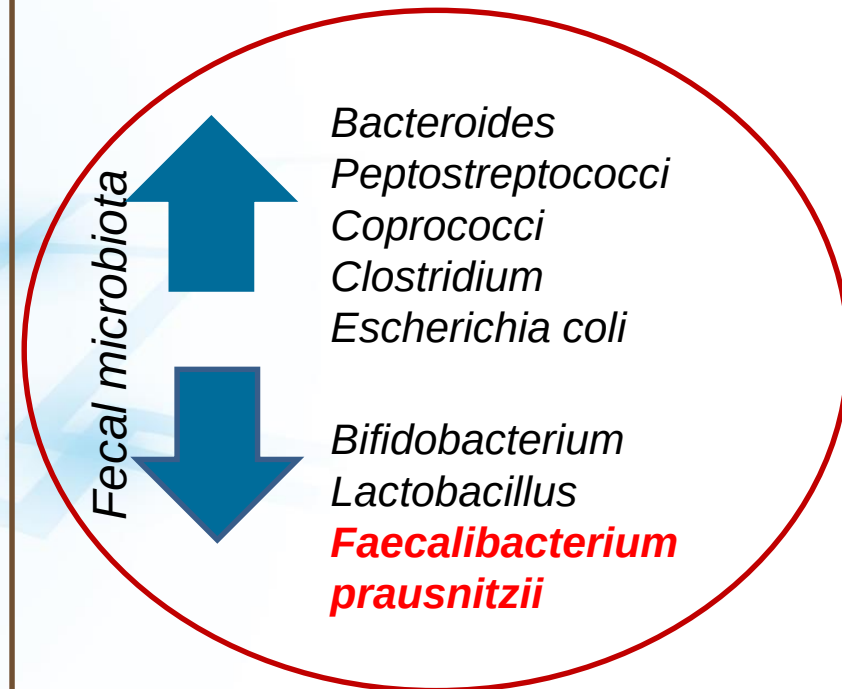
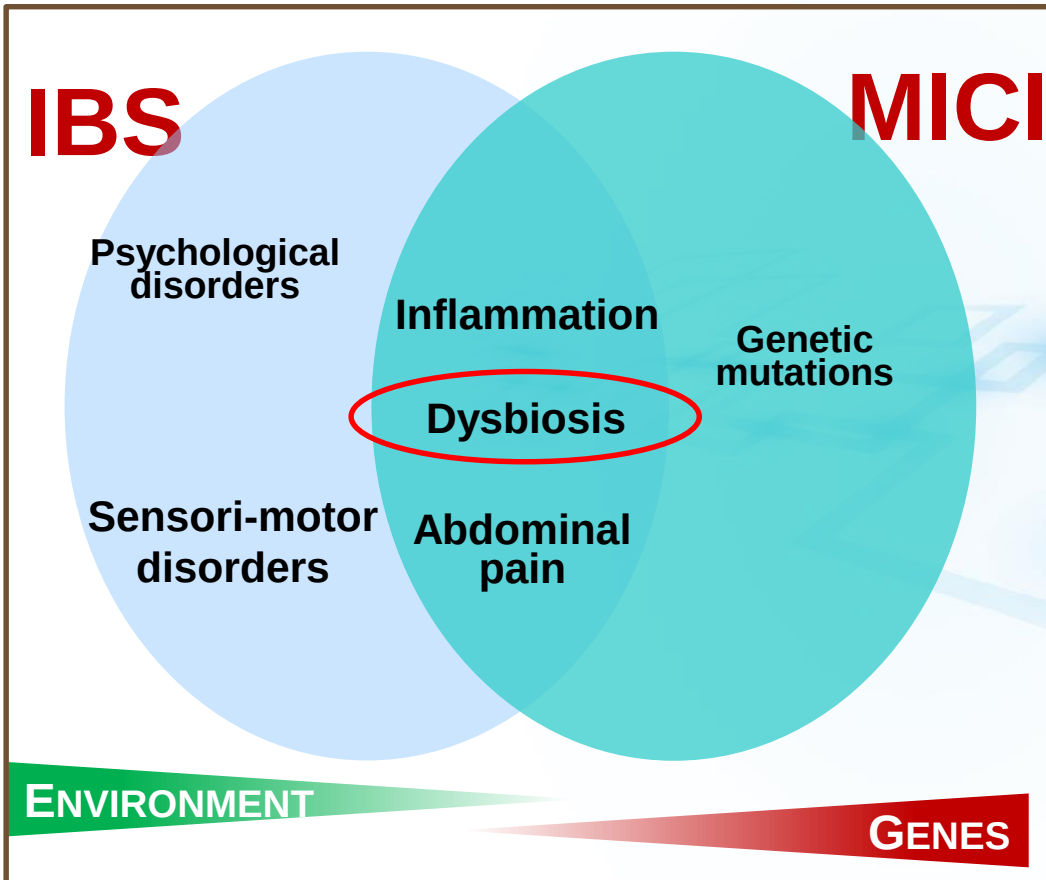
Utilisation de
F. prausnitzii
comme médicament
ou complément
alimentaire



Utilisation de
produits sécrétés de
F. prausnitzii
(comme MAM)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Caractéristiques communes MICI-IBS



Swidsinski et al., 2002; Manichanh et al., 2006;
Seksik et al., 2006; Sokol et al., 2009
Rajilić-Stojanović et al., 2011

BUT

Impact de *F. prausnitzii* sur la douleur abdominale ?

METHODE

Modèle de séparation maternelle (NMS)



Hypersensibilité
viscérale



Sylvie Miquel (Collaboration avec F. Carvalho, UDC,
Clermont-Ferrand, France)

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Procédure expérimentale

1

① Physical maternal separation:

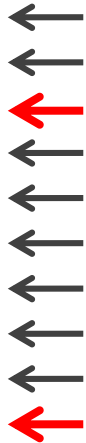
After birth (D2 to D14) (3h/day)



2

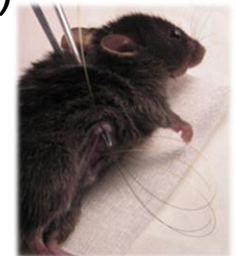
② Daily oral gavage:

9 weeks old: *F. prausnitzii* treatment (10^9 CFU)



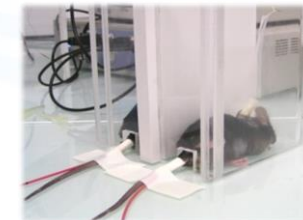
Operation:

Abdominal implantation of electrodes



Colorectal distension:

Measurement of abdominal pain



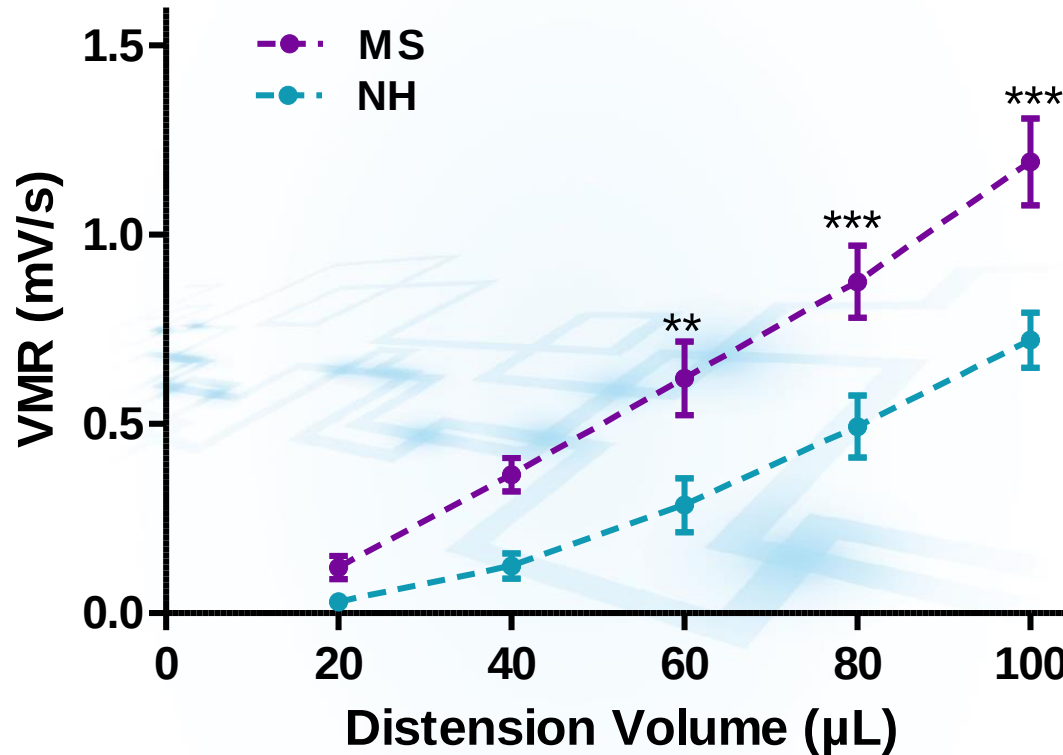
Deux groupes de souris :

MS: Maternal Separated = souris stressées

NH: Non-Handled = souris non stressées

Validation de notre modèle de stress

Distension colorectale



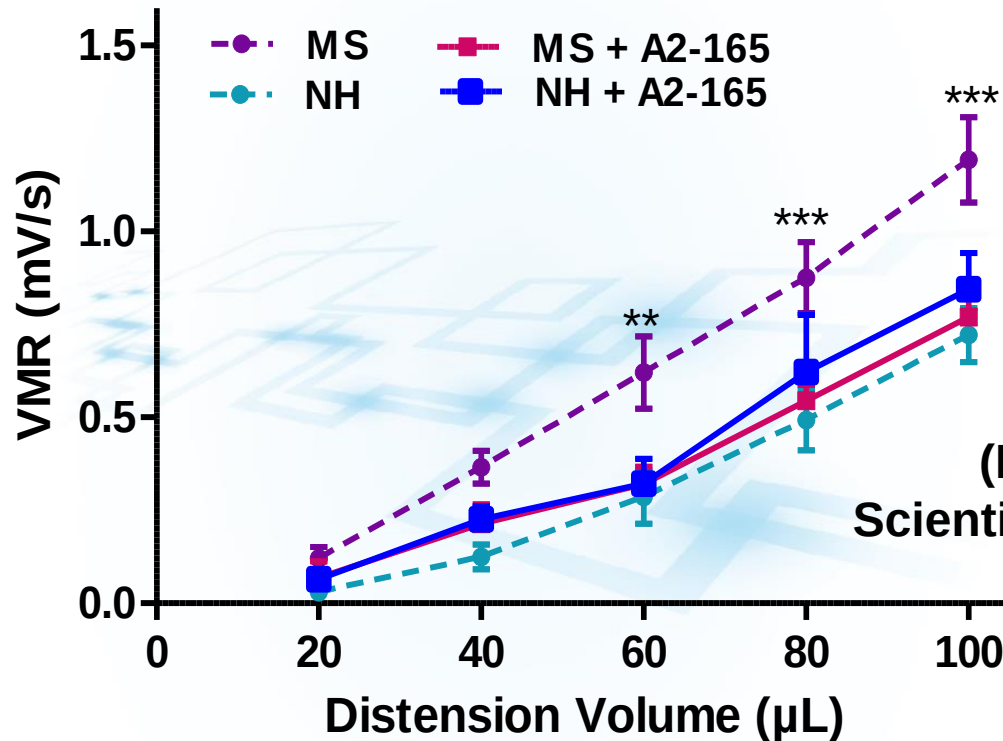
VMR = Viscero-Motricity Response

** $p < 0,01$ *** $p < 0.001$
(Kruskal-Wallis test)

Le stress de séparation maternelle induit une hypersensibilité viscérale

Impact de *F. prausnitzii* sur la douleur abdominale

Colorectal distension

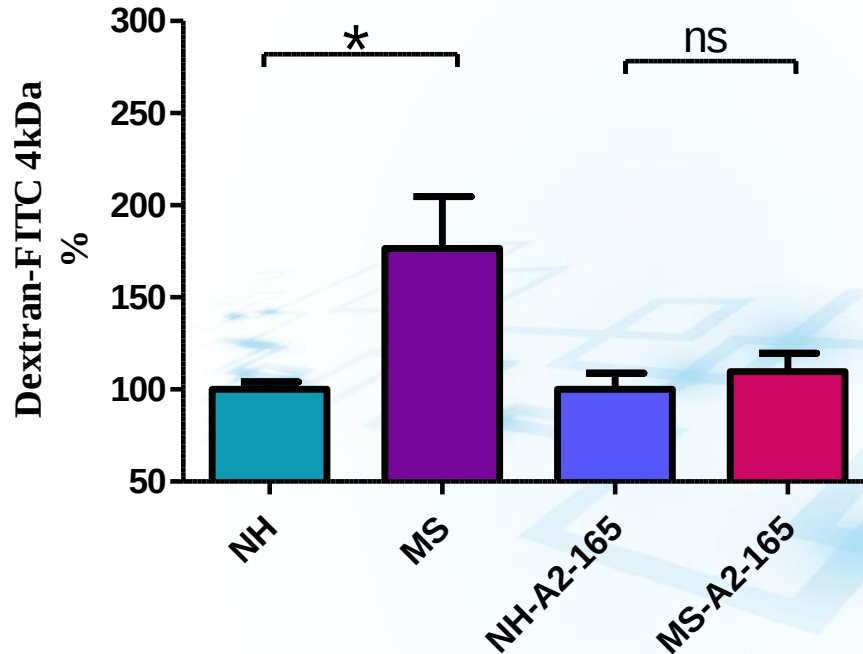


La souche de *F. prausnitzii* A2-165 possède des effets anti-nociceptifs (breveté en 2014).

VMR = Viscero-Motric Response ** $p < 0,01$ *** $p < 0.001$ Kruskal-Wallis test

Impact sur la perméabilité intestinale ?

Dextran-FITC challenge



(Miquel *et al*,
Scientific Reports 2016)

***F. prausnitzii* restaure la perméabilité intestinale augmentée suite au stress de séparation maternelle.**

N=4 / group * $p < 0,5$ Kruskal-Wallis test

***F. prausnitzii* chez l'Homme ?**

- 1. Evaluer les effets de *F. prausnitzii* sur douleurs abdominales et Perméabilité intestinale**
- 2. Produire *F. prausnitzii* sous forme d'un lyophilisat actif**
- 3. Déterminer son mode d'action**
- 4. Montrer l'absence de toxicité**

F. prausnitzii chez l'Homme ?

1. Evaluer les effets de *F. prausnitzii* sur douleurs abdominales et Perméabilité intestinale
2. Produire *F. prausnitzii* sous forme d'un lyophilisat actif
3. Déterminer son mode d'action
4. Montrer l'absence de toxicité



Le probiotique de nouvelle génération *F. prausnitzii* sera testé dans un délai de 18 à 24 mois chez des patients MICI dans le cadre de la startup NextBiotiX (créée en novembre 2016)



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Des lactobacilles intestinaux producteurs d'agonistes Ahr comme NGPs ? (1)

nature
medicine

VOLUME 22 | NUMBER 6 | JUNE 2016 NATURE MEDICINE

CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands

Bruno Lamas¹⁻⁶, Mathias L Richard^{5,6}, Valentin Leducq^{1-4,6}, Hang-Phuong Pham⁷, Marie-Laure Michel^{5,6}, Gregory Da Costa^{5,6}, Chantal Bridonneau^{5,6}, Sarah Jegou^{1-4,6}, Thomas W Hoffmann^{5,6}, Jane M Natividad^{5,6}, Loic Brot^{1-4,6}, Soraya Taleb^{8,9}, Aurélie Couturier-Maillard¹⁰, Isabelle Nion-Larmurier¹¹, Fatiha Merabtene¹², Philippe Seksik¹¹, Anne Bourrier¹¹, Jacques Cosnes¹¹, Bernhard Ryffel^{10,13}, Laurent Beaugerie¹¹, Jean-Marie Launay^{14,15}, Philippe Langella^{5,6}, Ramnik J Xavier¹⁶⁻¹⁹ & Harry Sokol^{1-6,11}



Nos messages:

Nos gènes peuvent moduler la composition et les fonctions de notre microbiote

- Identification de fonctions altérées dans le microbiote des patients MICI

**Des lactobacilles commensaux pour restaurer les fonctions altérées du microbiote
(brevet déposé en février 2016)**

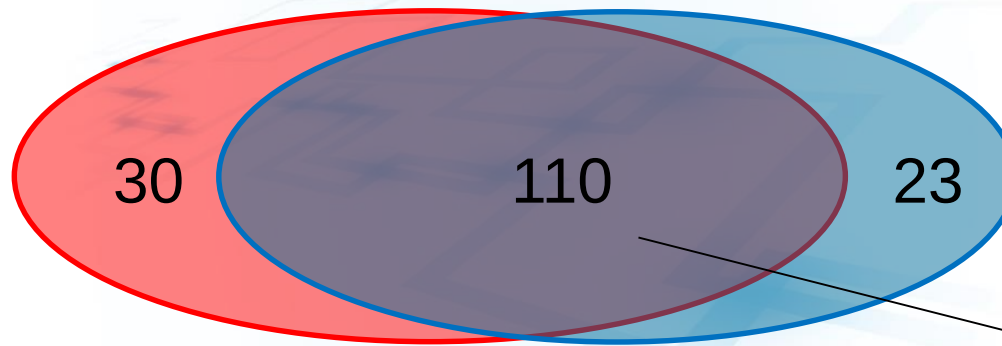


Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Les gènes de susceptibilité dans les MICI

Crohn's Disease: 140 risk loci Ulcerative colitis: 133 risk loci

Identified in
GWAS

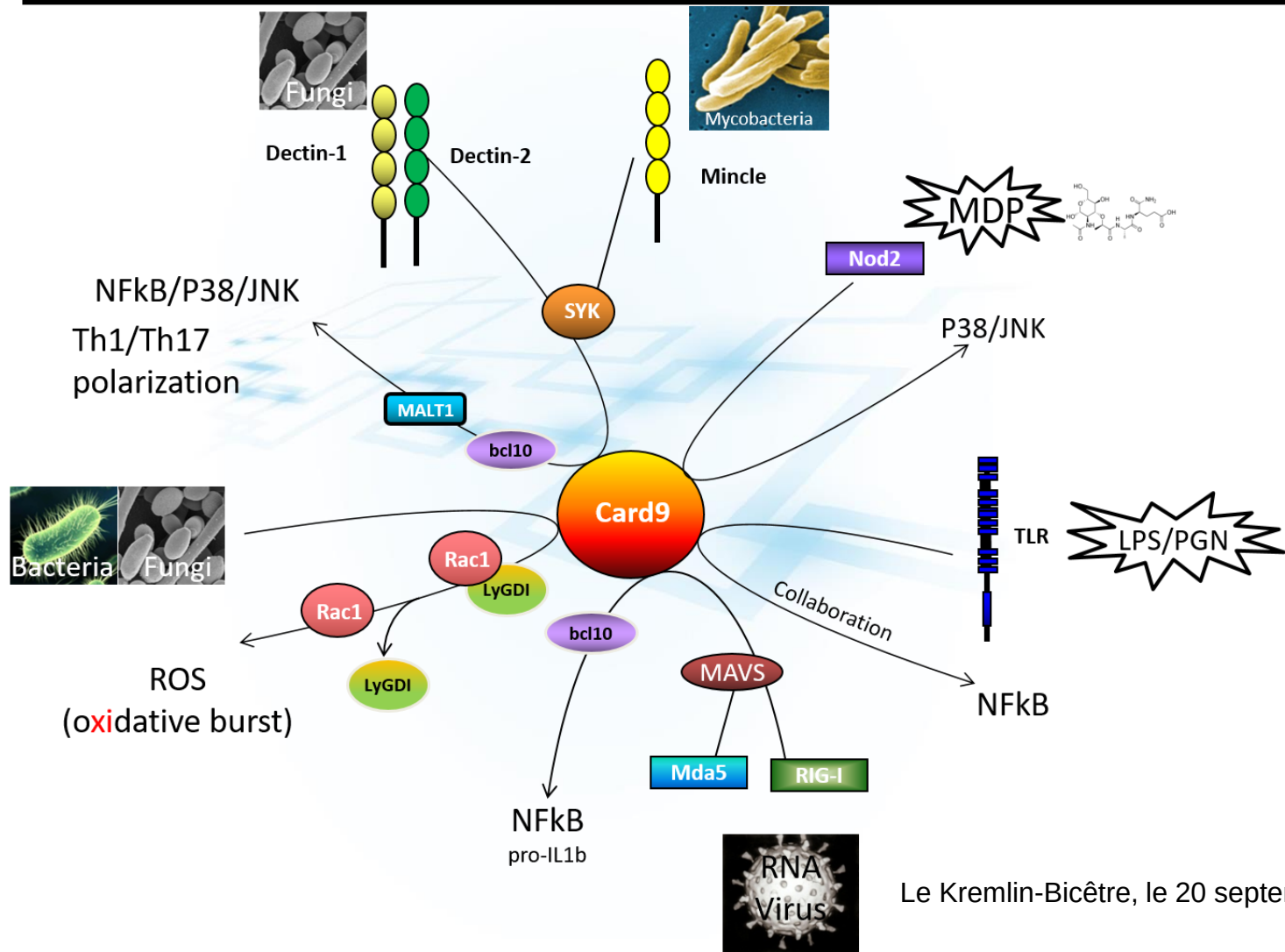


Card9

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

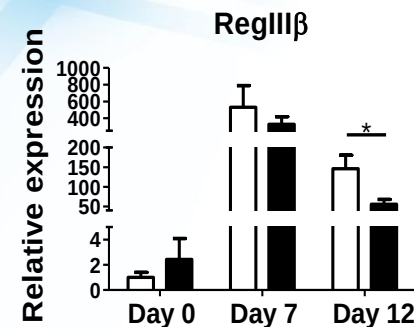
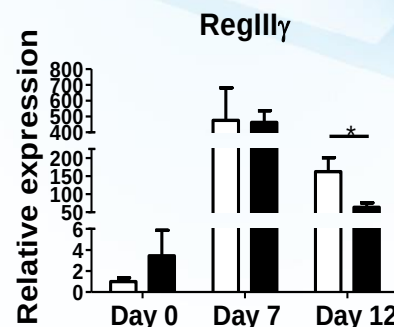
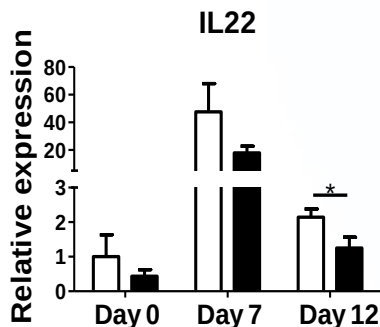
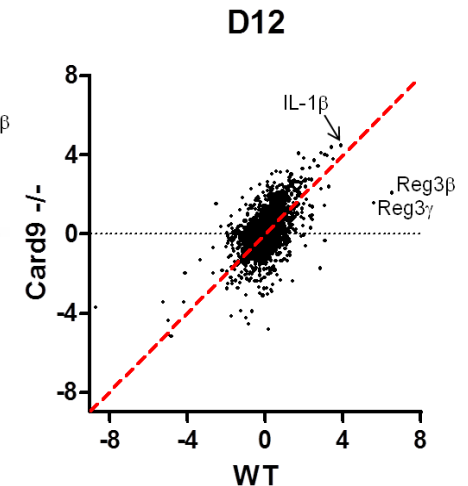
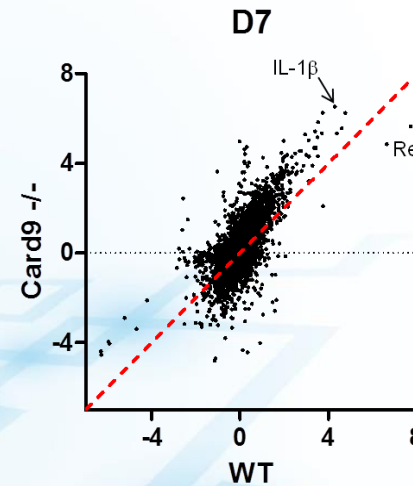
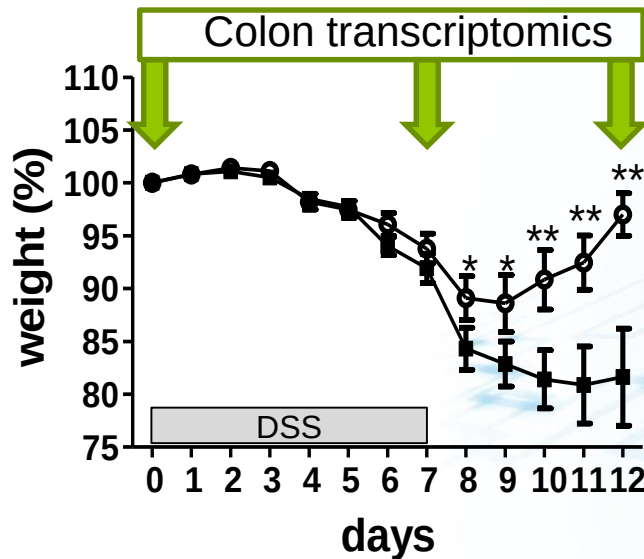
(Khor *et al.*, Nature 2011
Jostins *et al.*, Nature 2012)

Card9 : une molécule impliquée dans les réponses immunes contre les microorganismes



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Les souris Card9 KO sont plus sensibles à la colite induite au DSS

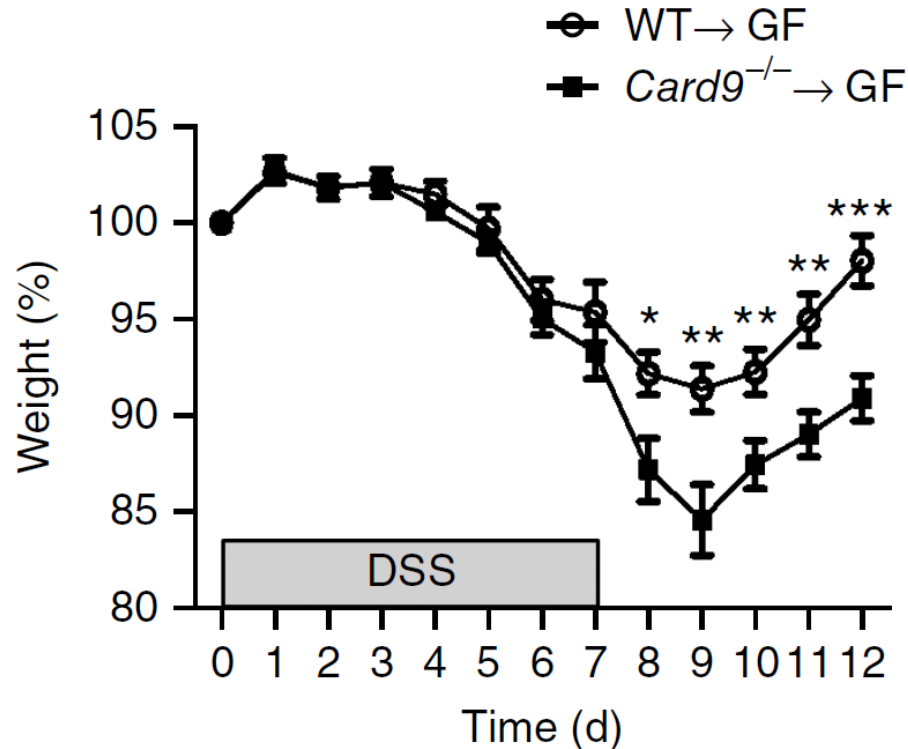


(Sokol et al, 2013)

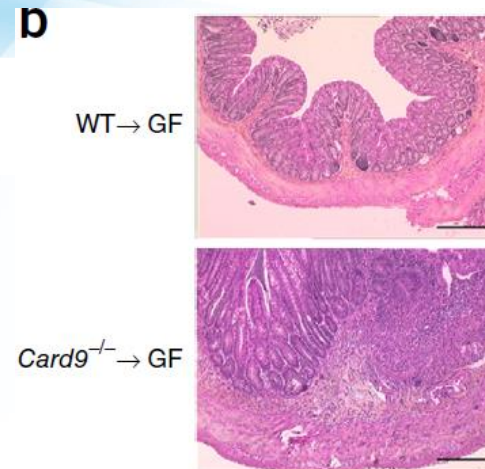
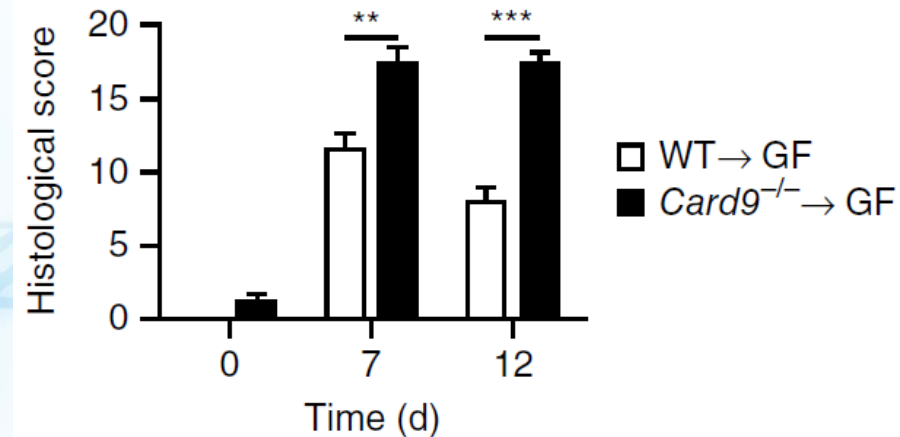
Down-regulation in Card9^{-/-} mice of IL-22, Reg3 γ and Reg3 β involved in response to microorganisms >>> Effects on gut microbiota?

Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Le microbiote des souris Card9 KO ont des effets pro-inflammatoires



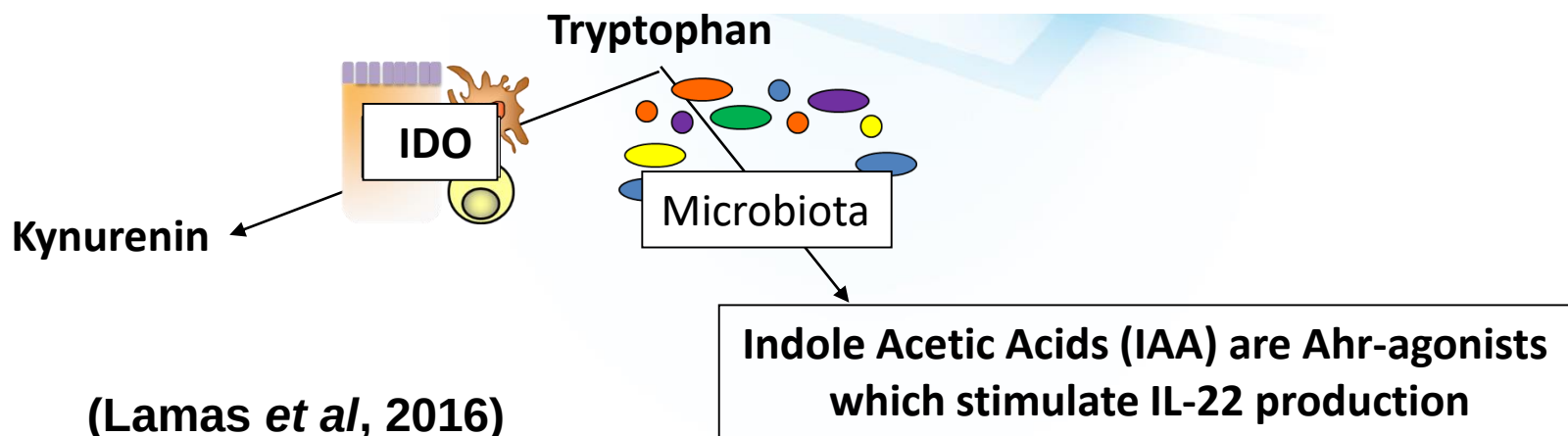
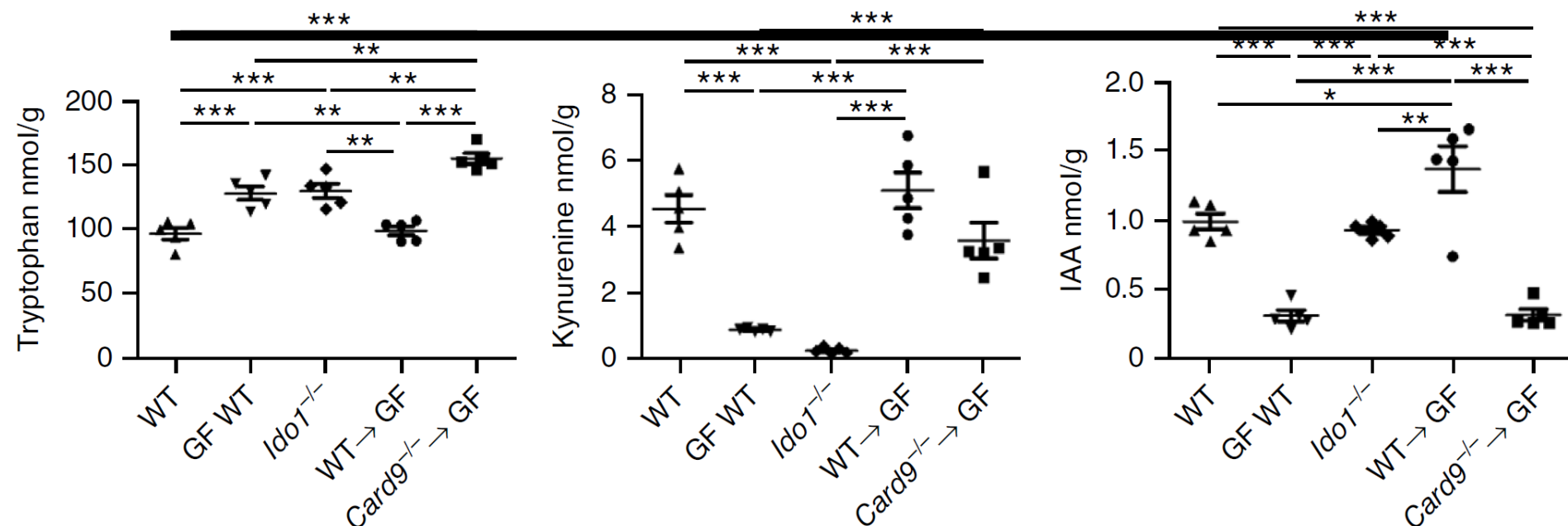
(Lamas *et al*, 2016)



Day 12

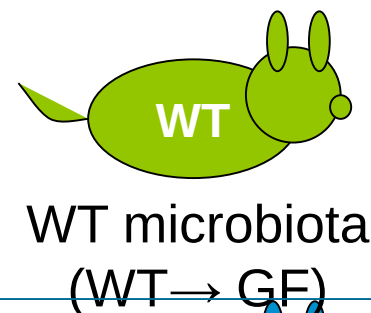
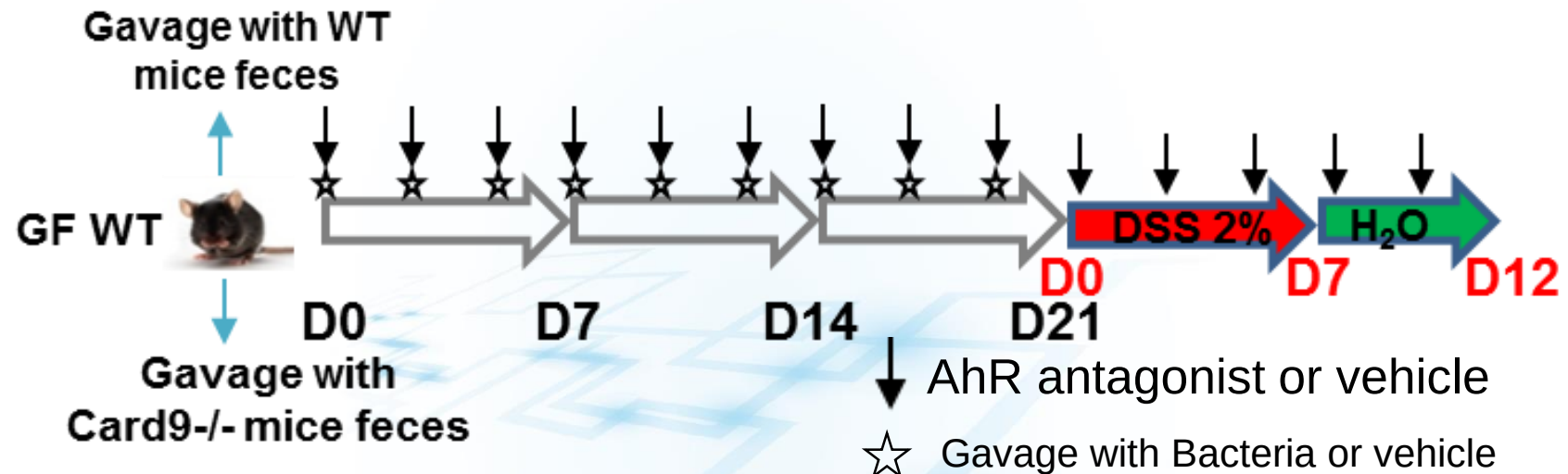
Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Les souris Card9 KO → GF présentent un

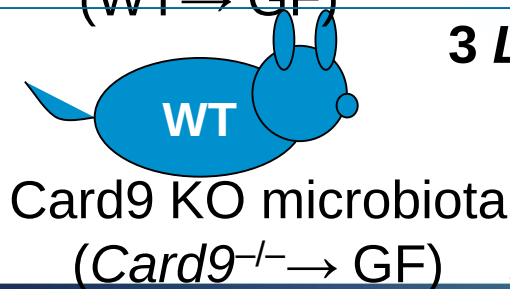


Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Effet de lactobacilles producteurs d'agonistes AhR sur les souris Card9 KO → GF ?



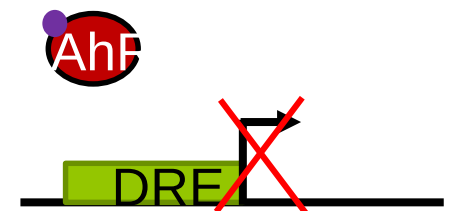
3 *Lactobacillus* producing Ahr-ligands



3 *Lactobacillus* producing Ahr-ligands



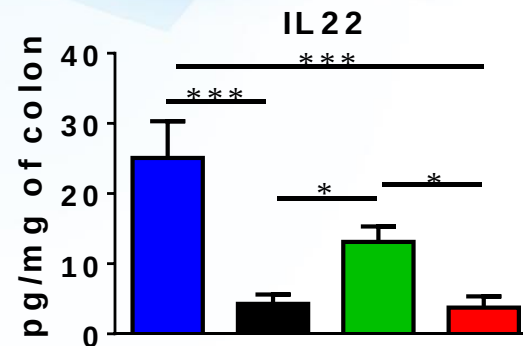
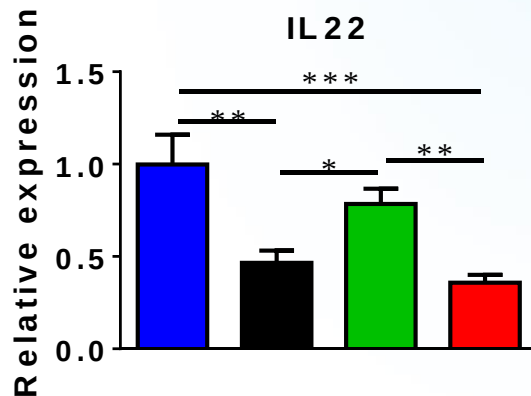
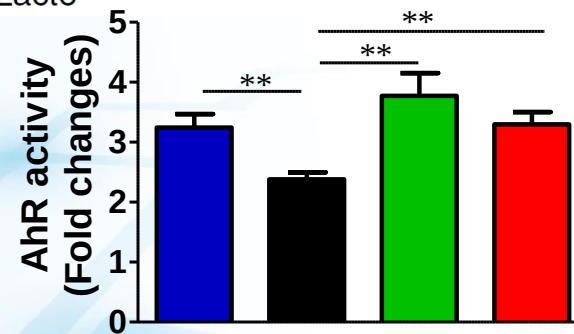
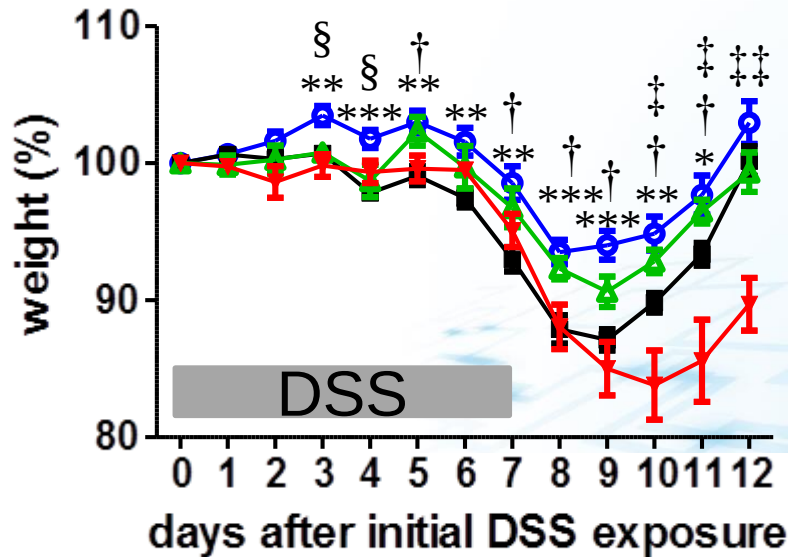
AhR antagonist



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

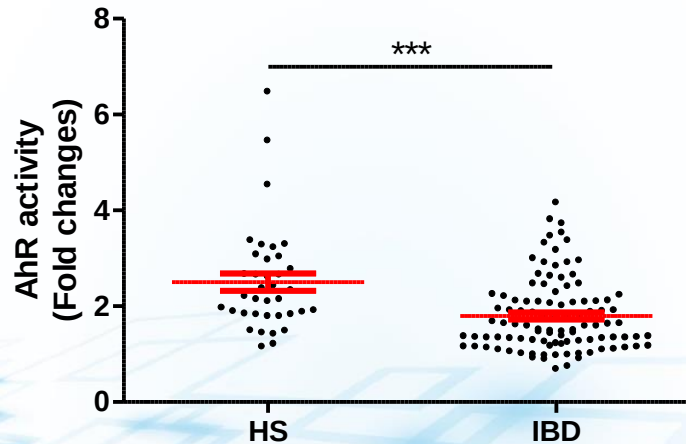
Les Rencontres de l'institut Carnot Qualiment® - 6^{ème} édition - 12 janvier 2018 - Bpifrance le HUB

Les lactobacilles producteurs d'agonistes AhR protègent les souris Card9 KO → GF de la colite



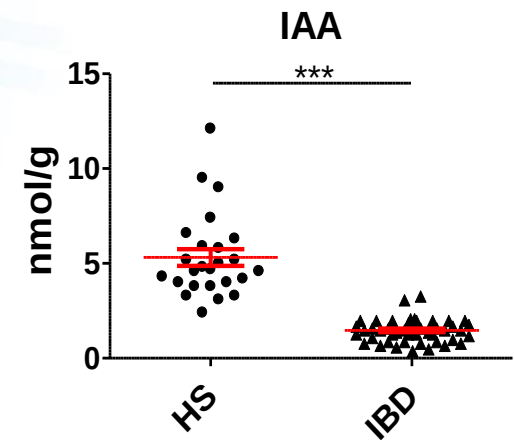
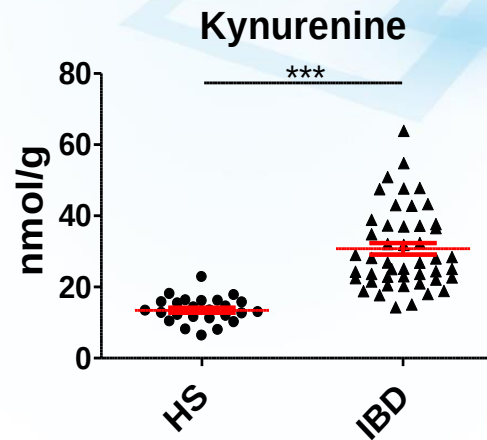
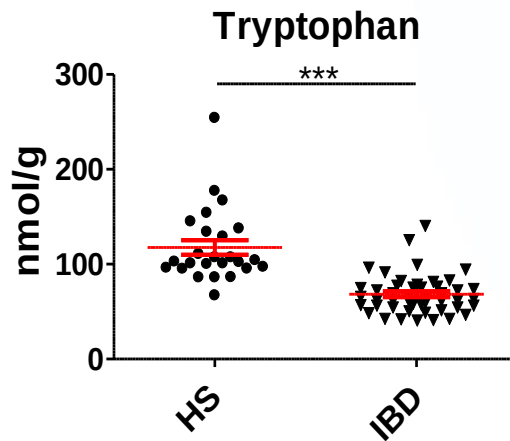
Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Quid chez l'Homme ? (I)



IBD: n = 112

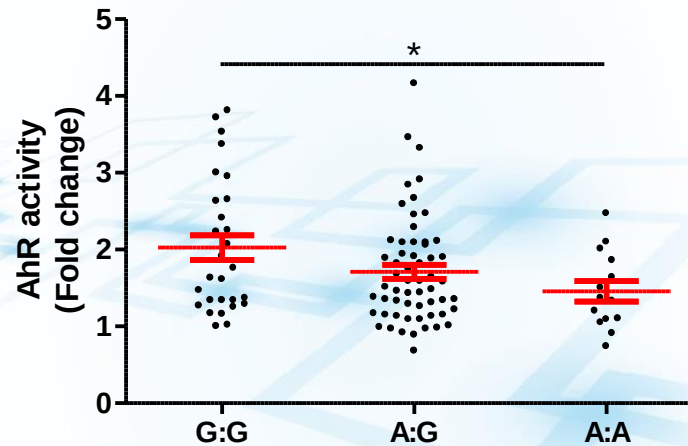
HS : n = 37



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Quid chez l'Homme ? (II)

Card9 SNP associated with IBD rs10781499



Le Kremlin-Bicêtre, le 20 septembre 2017

Perspectives

Continuer la caractérisation de ces NGPS et de leur MOA

Evaluer les effets de combinaison de NGPS

Effectuer des essais cliniques chez des patients MICI



R. Xavier



Lab Langella
Harry Sokol
Luis Bermudez
Rebeca Martin
Sylvie Miquel
Bruno Lamas
Jean-Marc Chatel
Chantal Bridonneau
Florian Chain
Christophe Michon



Elena VERDU
Jane NATIVIDAD



Tamara SMOKVINA



And our conventional and
gnotobiotic animal facilities



Inserm, U538
Philippe Seksik
Bénédicte Pigneur
Elodie Qu vrain

Merci de votre attention et à tous les membres du laboratoire !



philippe.langella@inra.fr