

17 novembre 2006

Le métier de chercheur dans le domaine de l'immunologie  
et contribution de l'AFM (Téléthon)

Patrick Revy

Unité Inserm U768

Développement normal et pathologique du système immunitaire

Hôpital Necker. Paris 75015

## 1- chercheur en biologie:

- les études
- les qualités
- les avantages

## 2- description du travail

- définition immunologie
- description du laboratoire
- exemple d'étude réalisée dans le laboratoire

## -3- contribution de l'AFM à la recherche

# 1-Chercheur en biologie : les études

LMD	License	3 ans	Partie théorique (Biologie générale, chimie)
	Master	2 ans	
	Doctorat (Thèse)	3 ans minimum en laboratoire (publications scientifiques exigées, rédaction d'un mémoire et soutenance)	
	Stage post-doctoral	<u>2 ans minimum</u> à beaucoup plus (généralement à l'étranger)	

10 ans après le BAC -> concours dans les organismes publics (ou entreprises privées)



Institut national de la recherche agronomique



Commissariat à l'énergie atomique

# 1-Chercheur en biologie : les études

LMD	License	3 ans
	Master	<b>2 ans   Spécialisation + débuts en laboratoire</b>
	Doctorat (Thèse)	3 ans minimum en laboratoire (publications scientifiques exigées, rédaction d'un mémoire et soutenance)
	Stage post-doctoral	<u>2 ans minimum</u> à beaucoup plus (généralement à l'étranger)

10 ans après le BAC -> concours dans les organismes publics (ou entreprises privées)



Institut national de la recherche agronomique



Commissariat à l'énergie atomique

# 1-Chercheur en biologie : les études

LMD	License	3 ans
	Master	2 ans
	<b>Doctorat (Thèse)</b>	<b>3 ans minimum en laboratoire</b>
	Stage post-doctoral	2 ans minimum à beaucoup plus (généralement à l'étranger)

## Travail en laboratoire:

- élaboration d'un projet de recherche
- apprentissage des techniques
- stratégies, raisonnement: hypothèse, expériences, analyse des résultats
- rédaction d'articles scientifiques et de la thèse
- soutenance de la thèse

BAC +10 minimum -> concours dans les organismes publics (ou entreprises privées)



Institut national de la recherche agronomique



Commissariat à l'énergie atomique

# 1-Chercheur en biologie : les études

LMD	License	3 ans
	Master	2 ans
	Doctorat (Thèse)	3 ans minimum en laboratoire

**Réel travail de chercheur  
avec plus d'autonomie qu'en thèse.  
Pas d'examens mais nécessité de  
produire des articles scientifiques**

**Stage post-doctoral 2 ans minimum à beaucoup plus (généralement à l'étranger)**

BAC +10 minimum -> concours dans les organismes publics (ou entreprises privées)



Institut national de  
la recherche agronomique



Commissariat à  
L'énergie atomique

# 1-Chercheur en biologie : les études

LMD	License	3 ans
	Master	2 ans
	Doctorat (Thèse)	3 ans minimum en laboratoire
	Stage post-doctoral	2 ans minimum à beaucoup plus (généralement à l'étranger)

→ **BAC +10 minimum -> concours dans les organismes publics  
(ou entreprises privées)**

Les principaux organismes de recherche en biologie:



Institut national de  
la recherche agronomique



Commissariat à  
L'énergie atomique

# 1-Chercheur en biologie : les études

**On peut également passer par des grandes écoles: Polytechnique, Ecole Normale Supérieure, ou après médecine**

Doctorat (Thèse) 3 ans minimum en laboratoire

Stage post-doctoral 2 ans minimum à beaucoup plus (généralement à l'étranger)

→ **BAC +10 minimum -> concours dans les organismes publics (ou entreprises privées)**

Les principaux organismes de recherche en biologie:



Institut national de la recherche agronomique



Commissariat à l'énergie atomique

## 1-Chercheur en biologie : les qualités à développer

- Rigueur
- Curiosité
- imagination
- Patience
- Travailleur
- Faculté d'adaptation
- Maîtrise de l'anglais

## 1-Chercheur en biologie : les avantages

- Approche de sujets passionnants
- Liberté (dans l'organisation du travail)
- Absence de routine (les sujets et les techniques abordés évoluent continuellement)
- Travail en équipe, partage de connaissance, dimension humaine très riche

## 2-description du travail

Système immunitaire: une définition

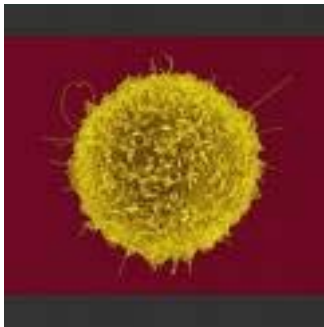
système biologique protégeant l'organisme des agressions:  
virus, bactéries, parasites ou les cellules cancéreuses

Longtemps le système immunitaire a été considéré comme pouvant distinguer le Soi (l'organisme) du Non-Soi (les pathogènes)

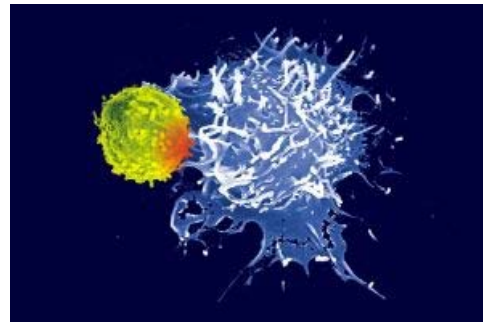
Une notion sans doute plus juste a émergé proposant que le système immunitaire répond à des situations de « danger »

La plupart des cellules du système immunitaire circulent dans le sang (elles patrouillent)

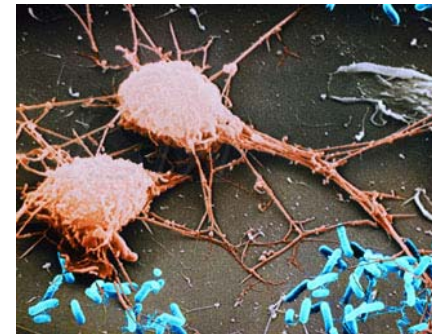
Quelques cellules du système immunitaire:



Lymphocytes T et B  
(Anticorps)



Cellule dendritique



Macrophage

**Le Laboratoire:**

**Unité Inserm U768, Hôpital Necker**

**Développement normal et pathologique du système immunitaire**

(environ 50 personnes)

**Organisation du laboratoire**

1 Directeur

1 gestionnaire

1 Secrétaire

6 équipes de recherche composées de:

1 ou 2 chercheurs

1 à 3 techniciens

1 à 3 stagiaires postdoc

1 à 3 thésards

1 à 3 stagiaire en DEA

**Maladies rares et génétiques touchant le système immunitaire: déficit immunitaire héréditaire.  
Maladie très graves souvent mortelles dans la petite enfance**

1-Recrutement de patients (à travers tout les pays) ayant un défaut identique du système immunitaire :

- > multiples infections
- > susceptibilité accrue aux cancers
- > décès dans la petite enfance ou adolescence

Analyse précise de la maladie (aspect clinique)

2-Analyse des cellules du système immunitaire des patients:

Quel type de cellule est anormal?

Quel type de défaut? (défaut d'activation, de production de certaines molécules etc..)

3-Étude génétique:

recherche du gène non fonctionnel (muté)

- > différentes approches peuvent être envisagées: liaison génétique, gène candidat ou complémentation fonctionnelle

### Si on trouve le gène déficient chez les patients:

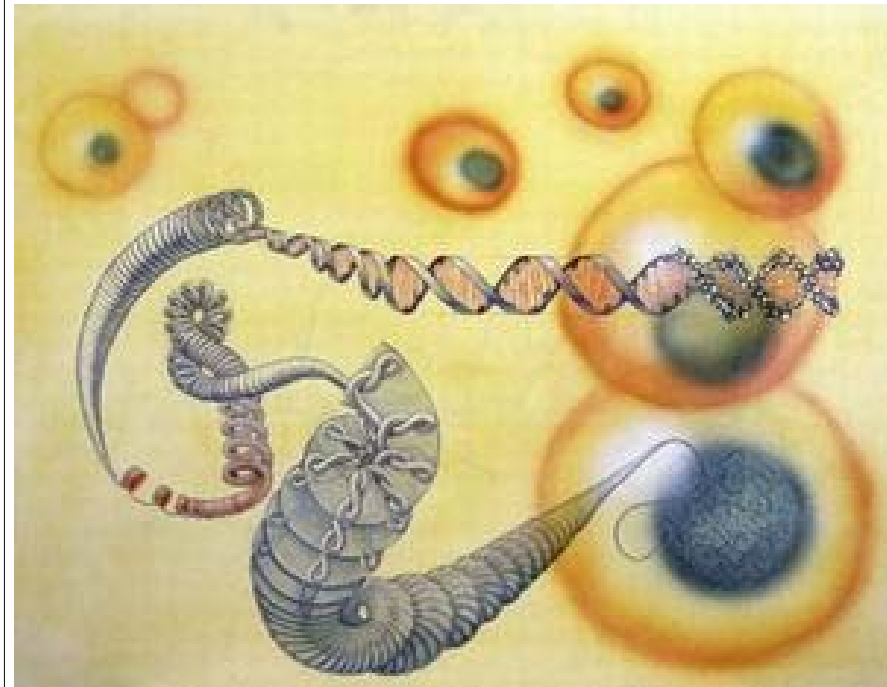
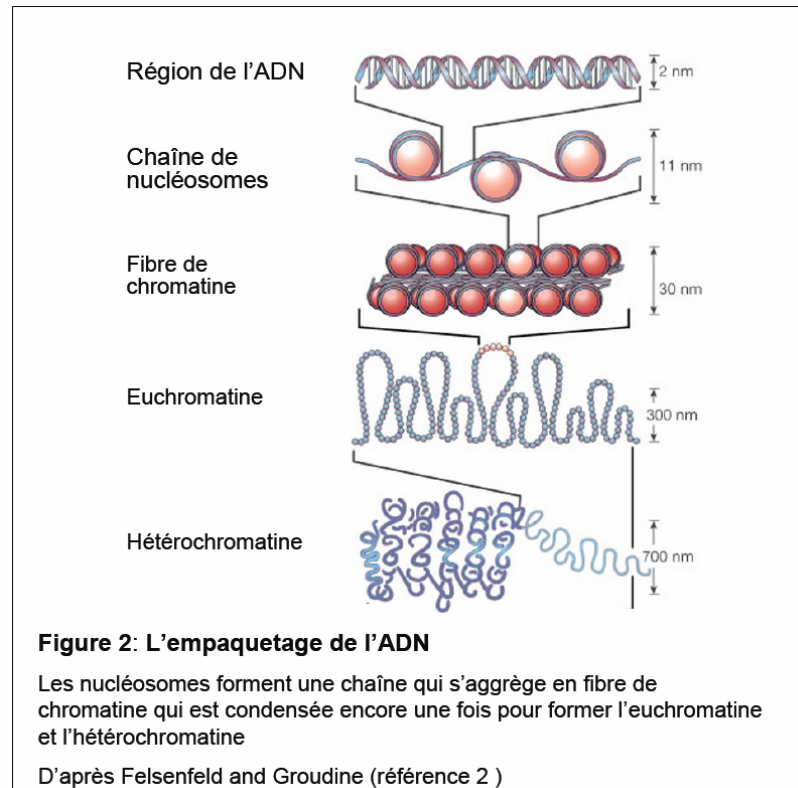
- étude de la molécule codée par ce gène, son rôle.
- meilleure compréhension du système immunitaire

--> publication scientifique dans une revue internationale (en anglais). Par exemple: Science, Nature.

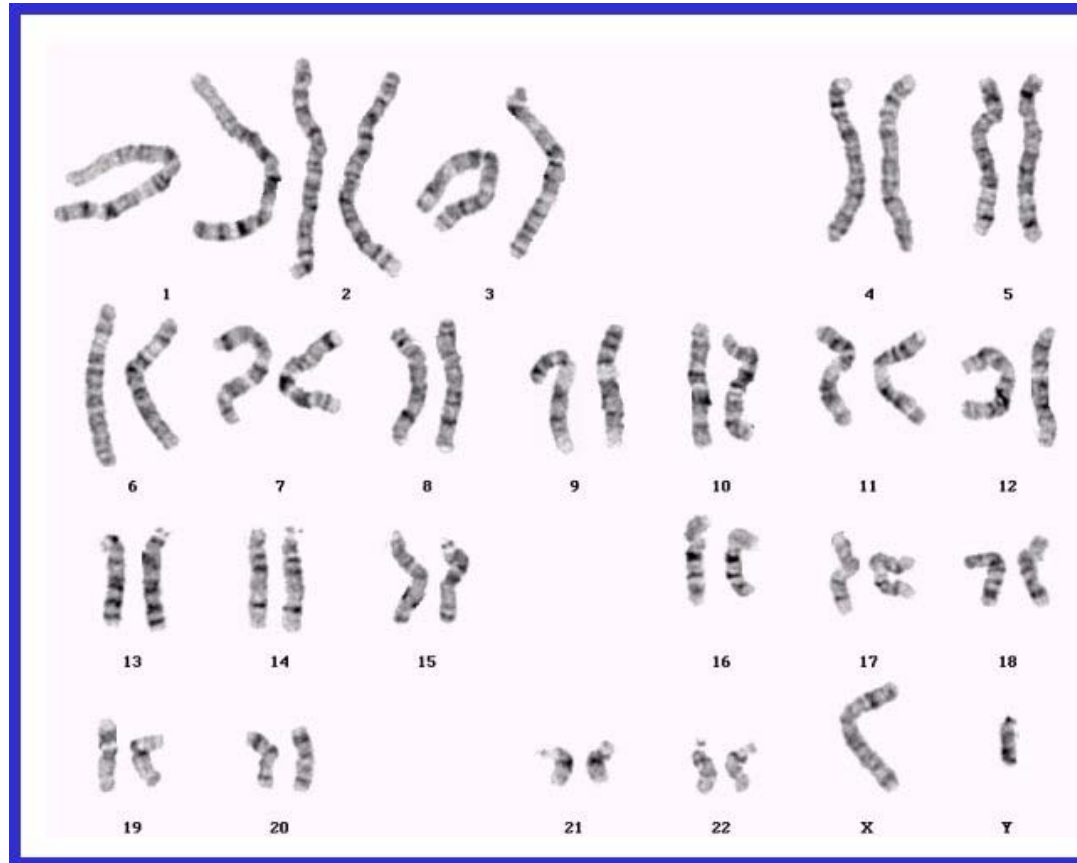
### Au niveau médical

- permet d'adapter le traitement
- diagnostic anténatal (si la maman d'un enfant malade est à nouveau enceinte, on peut savoir si le fœtus est atteint ou non).
- Depuis peu: thérapie génique (encore les débuts). Consiste à remplacer le gène défectueux par un gène normal dans les cellules atteintes.

Les gènes codent des protéines. Les gènes sont constitués de séquences d'ADN.  
Ces séquences d'ADN sont situées le long des chromosomes.  
Chromosome: Chaîne d'ADN pouvant être extrêmement compactée.



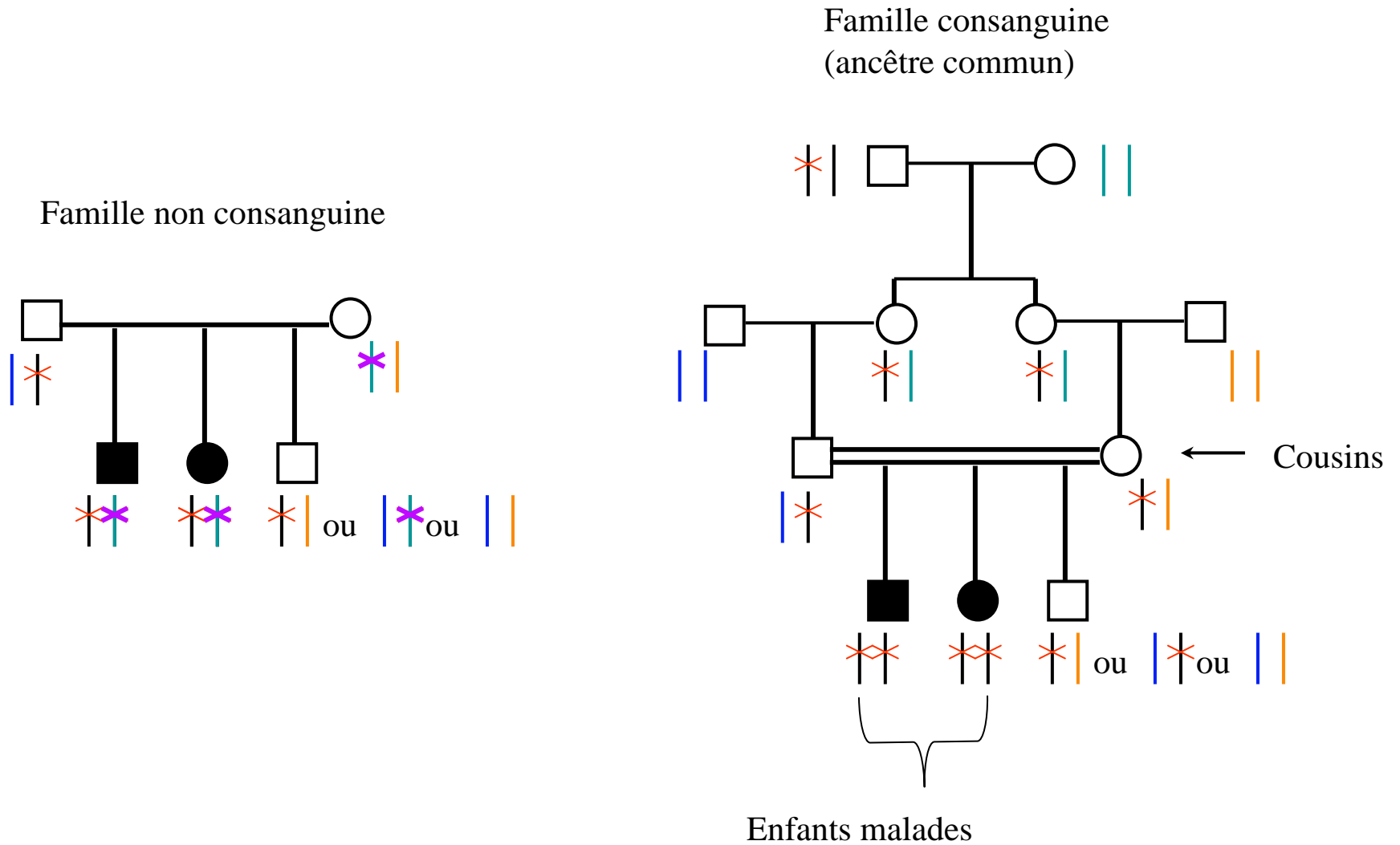
Caryotype: chez l'homme 22 paires de chromosomes + chromosomes sexuels (XX ou XY)



Les chromosomes sont composés de longs brins d'ADN.  
Le génome comprend entre 30000 et 50000 gènes.

Maladie Génétique: mutation d'un gène qui entraîne une maladie

Chez L'homme: 22 paires de chromosomes + chromosomes sexuels (XX ou XY)



Ce qu'apporte le Téléthon (L'AFM):

La recherche coûte cher.

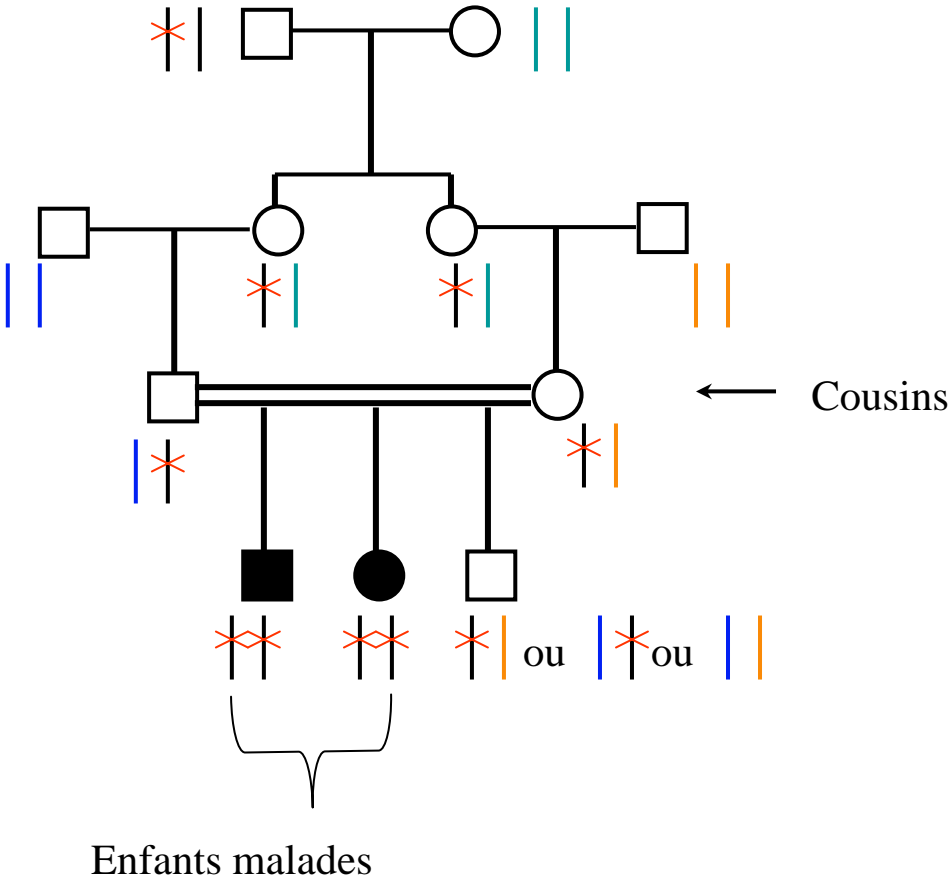
L'AFM ainsi que d'autres associations (L'ARC, La Ligue, LA FRM etc...) sont essentielles pour fournir des moyens financiers afin de poursuivre les recherches (en permettant d'acheter du matériel souvent très coûteux) et des produits.

Cet argent sert également à payer des étudiants sous forme de bourses: thésards et stagiaires postdoctoraux.

L'AFM participe également à différents programmes de grande envergure tels que le séquençage du génome humain (Chromosome 14): la cartographie du génome est un outil indispensable pour les chercheurs .

Maladie Génétique:

Chez L'homme: 22 paires de chromosomes + chromosomes sexuels (XX eou XY)



# Exemple d'un gène localisé sur le Chromosome 4: Lyar

Entrez Genome view

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map\_search.cgi?taxid=9606&query=lyar

NCBI Map Viewer

Search for lyar on chromosome(s) assembly All Find

**Homo sapiens (human) genome view**

Build 36.2 statistics [Switch to previous build](#)

BLAST search the human genome

Search results for query "lyar": 24 hits

Chr	Assembly	Match	Map element	Type	Maps
4	reference	<a href="#">all matches</a> LYAR : likely ortholog of mouse Ly1 antibody reactive... NM_017816.1	LYAR	GENE	<a href="#">Genes_seq</a>   <a href="#">Genes_cyto</a>
		Homo sapiens full open reading...LYAR, hypothetical protein...	<a href="#">NM_017816.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">RefSeq RNA</a>   <a href="#">Hs RNA</a>
		EST64406 Jurkat T-cells VI...LYAR, mRNA sequence	<a href="#">CR533548.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Hs RNA</a>
		PDUt51051G11 Porcine testis...LYAR), mRNA, mRNA sequence	<a href="#">AA355932.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Hs RNA</a>
		TC113969 Human fetal brain...LYAR), mRNA sequence	<a href="#">CV868179.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Ssc RNA</a>
		z84g12.s1 Pancreatic Islet...LYAR - mouse :, mRNA sequence	<a href="#">DR001592.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Hs RNA</a>
		Bos taurus hypothetical protein...LYAR), mRNA, complete...	<a href="#">W43027.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Hs RNA</a>
		Bos taurus hypothetical protein...LYAR), mRNA, complete...	<a href="#">BT021688.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Bt RNA</a>
		Bos taurus hypothetical protein...LYAR), mRNA, complete...	<a href="#">BT021694.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Bt RNA</a>
		Mus musculus Ly1 antibody...Lyar), mRNA	<a href="#">NM_001031769.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Bt RNA</a>
		Rattus norvegicus Ly1 antibody...Lyar), mRNA	<a href="#">NM_025281.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Mm RNA</a>
			<a href="#">NM_001011911.1</a>	TRANSCRIPT	<a href="#">Rn RNA</a>
4	Celera	<a href="#">all matches</a> LYAR : likely ortholog of mouse Ly1 antibody reactive...	LYAR	GENE	<a href="#">Genes_seq</a>

Terminé

Capture Fichier Édition Capture Fenêtre Aide ven. 15:16

Map Viewer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=4&MAPS=ugHs.genes[4303531.75%3A4359549.25]-r&QSTR=lyar&QUEI

journaux Google PubMed BIBLIOSERM Google Scholar Blast OMIM l'IST pour l'INSERM sequence cochin Entrez Genome view Sigma-Genosys

NCBI **NCBI Map Viewer**

PubMed Entrez BLAST OMIM Taxonomy Structure

Search  Find Find in This View Advanced Search

**Homo sapiens Build 36.2 (Current)** [BLAST The Human Genome](#)

Chromosome: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [X](#) [Y](#) [MT](#)

Query: lyar [\[clear\]](#)

Master Map: Genes On Sequence [Summary of Maps](#) [Maps & Options](#)

Region Displayed: 0-19,100K bp [Download/View Sequence/Evidence](#)

Hs Unig	Genes_seq	Symbol	Q	Links	E	Cyto	Description
Hs_7099							
Hs_85539							
Hs_144309		<b>PCGF3</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	polycomb group ring finger 3
Hs_369607							
Hs_362963							
Hs_208997		<b>MGC4618</b>	+	<a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	hypothetical protein MGC4618
Hs_139396							
Hs_296345							
Hs_518562		<b>LOC285498</b>	+	<a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	hypothetical protein LOC285498
Hs_104919							
Hs_113876							
Hs_21771							
Hs_192492		<b>CRIPAK</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	cysteine-rich PAK1 inhibitor
Hs_66394							
Hs_125348							
Hs_364951		<b>C4orf15</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	chromosome 4 open reading frame 15
Hs_167679							
Hs_183786		<b>C4orf8</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	chromosome 4 open reading frame 8
Hs_632961							
Hs_398178							
Hs_518450		<b>LRPAP1</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3	low density lipoprotein receptor-related protein associated pr
Hs_527461							
Hs_533136		<b>OTOP1</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.2	otopetrin 1
Hs_518995							
Hs_504913							
Hs_591721							
Hs_135278							
Hs_515602		<b>D4S234E</b>	+	<a href="#">OMIM</a>		best RefSeq 4p16.3	DNA segment on chromosome 4 (unique) 234 expressed sec
Hs_479069							
Hs_46598							
Hs_518698							
Hs_79276							
Hs_515611		<b>MSX1</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.3-p16.1	msh homeobox homolog 1 (Drosophila)
Hs_391181							
Hs_443723		<b>LDHAL1</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.2	lactate dehydrogenase A-like 1
Hs_529369							
Hs_479116		<b>C4orf6</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1	chromosome 4 open reading frame 6
Hs_479122							
Hs_78968		<b>CRMP1</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1-p15	collapsin response mediator protein 1
Hs_479129							
Hs_120548		<b>JAKMIP1</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1	janus kinase and microtubule interacting protein 1
		<b>MAN2B2</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1	mannosidase, alpha, class 2B, member 2
		<b>LOC93622</b>	+	<a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1	hypothetical protein BC006130
		<b>S100P</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16	S100 calcium binding protein P
		<b>CNO</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16.1	cappuccino homolog (mouse)
		<b>GRPEL1</b>	+	<a href="#">OMIM</a> <a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">hm</a> <a href="#">sts</a>	<b>CCDS</b> <b>SNP</b>	best RefSeq 4p16	GrpE-like 1, mitochondrial (E. coli)
		<b>ABLIM2</b>	+	<a href="#">HGNC</a> <a href="#">sv</a> <a href="#">pr</a> <a href="#">dl</a> <a href="#">ev</a> <a href="#">mm</a> <a href="#">sts</a>	<b>SNP</b>	best RefSeq 4p16-p15	actin binding LIM protein family, member 2

Region Shown:

out zoom in

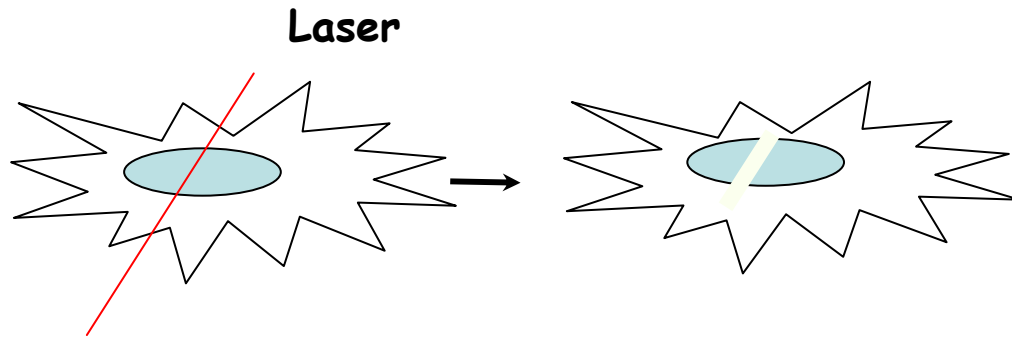
You are here: **Ideogram**

default master

Terminé

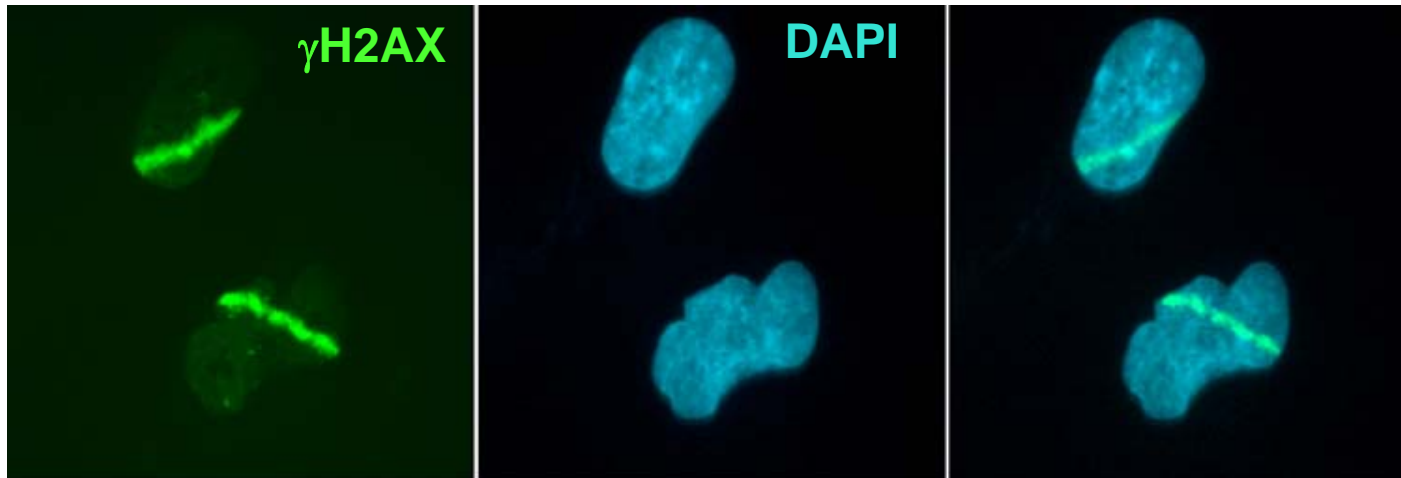
# Laser FOCI

Utilisation d'un microdissecteur



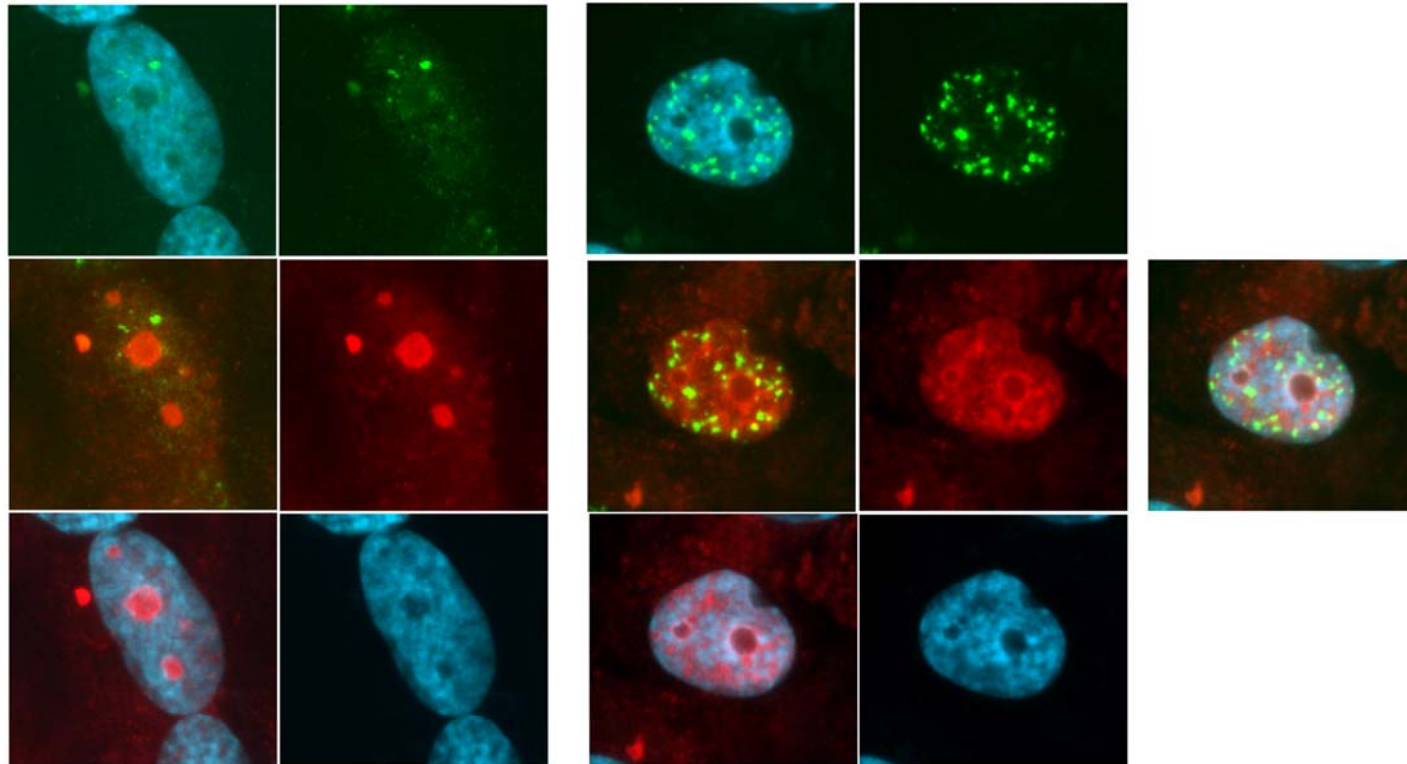
## Avantages:

- cinétique rapide de recrutement de molécules
- concentration du signal
- acquisition en " live" possible
- contrôle interne (zone nucléaire non irradiée)
- peu toxique



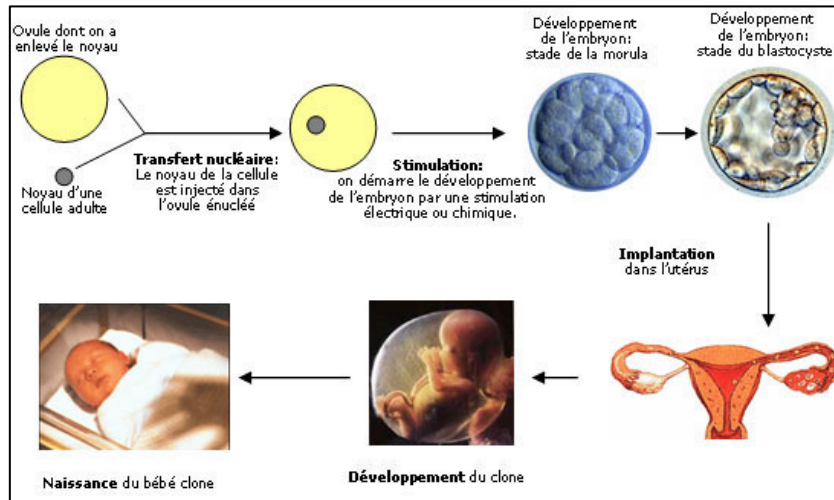
Untreated

5Gy 2h

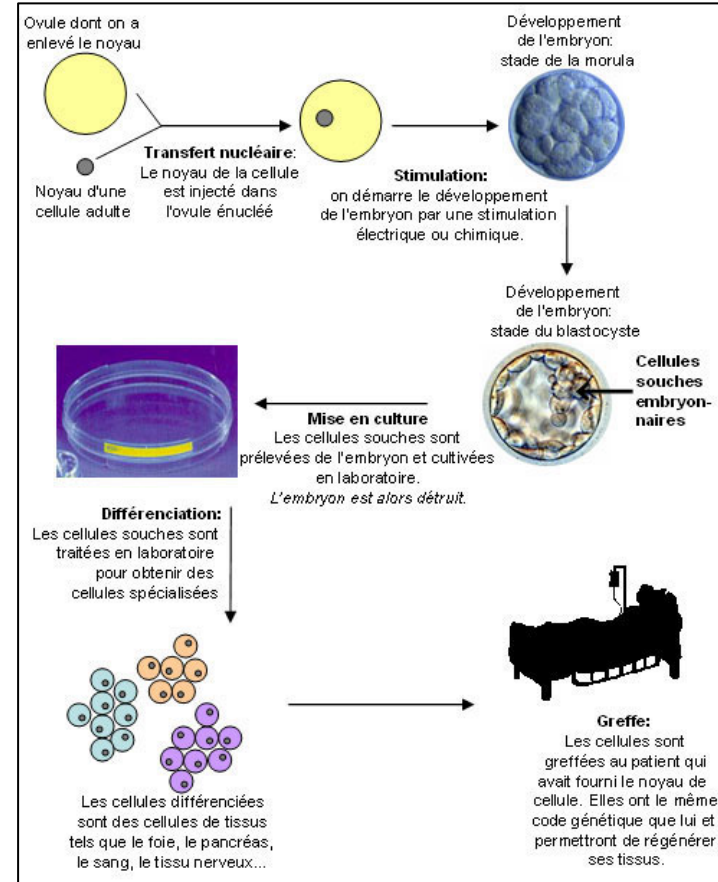


DAPI  $\gamma$ H2AX Lyar-V5

# Le clonage humain



## Clonage reproductif



## Clonage thérapeutique