

Résumé grand public des verrous scientifiques financés dans le cadre du RFI Food for Tomorrow / Cap Aliment

FACROLCA (01/09/2016 – 28/02/2018)

Personne recrutée : M. Renouf - Porteuse de projet : F. Jourjon (ESA)

COMPCAMP (01/02/2017 – 01/08/2018)

Personne recrutée : A. Guérin - Porteuse de projet : O. Tresse (SECALIM)

eNABLE (01/11/2016 – 30/04/2017)

Personne recrutée : A. Rouger - Porteuse de projet : M. Zagorec (SECALIM)

Les aliments contiennent inévitablement des micro-organismes issus des matières premières ou des procédés de transformation par exemple. Parmi ceux-ci, certaines bactéries peuvent se développer et entraîner l'altération des produits. Pour assurer une qualité et une sécurité au consommateur il est nécessaire de maîtriser ces communautés microbiennes et une étape cruciale est de les caractériser et de comprendre leur fonctionnement.

Par rapport aux méthodes de microbiologie classique, les techniques de séquençage de l'ADN à haut débit permettent de caractériser les communautés microbiennes présentes dans des écosystèmes complexes de manière bien plus puissante. Leur utilisation en science des aliments permet de décrire les bactéries qui contaminent nos aliments et de suivre leur développement durant le procédé de fabrication et la durée de vie. Ces techniques ont notamment montré que nos connaissances de la microbiologie des aliments étaient incomplètes.

Nous avons utilisé ces méthodes pour étudier la nature des bactéries présentes sur les découpes de volailles. Les premiers résultats ont été très prometteurs en révélant une grande diversité de bactéries suivant les lots de viande analysés, ainsi que l'influence des méthodes de stockage (en particulier l'utilisation de diverses atmosphères protectrices) sur l'écologie microbienne de ces viandes. En revanche, nous nous sommes heurtés à des problèmes d'extraction d'ADN et d'ARN à partir de ces produits. Or ce type d'approche requiert des ADN et ARN de bonne qualité et de quantité suffisante pour être efficace. Dans notre cas, la nature des bactéries présentes sur les découpes de volailles n'a pu être déterminée que sur 10 lots parmi 23 et au moins 5 répétitions ont été nécessaires avant de pouvoir caractériser les ARN exprimés par les bactéries contaminant des découpes de volailles. Le but du projet est :

- 1) d'identifier les raisons des échecs (tester la présence d'enzymes dégradant les acides nucléiques, des molécules inhibitrices des différentes étapes du protocole) ;

- 2) de tester différentes solutions pour y pallier (ajout de différents inhibiteurs connus, utilisation de différents traitements) ;
- 3) de développer une méthode sûre et reproductible en retenant les traitements et inhibiteurs qui auront été efficaces.

Cette méthode permettra ainsi de caractériser de manière efficace, pointue et reproductible les bactéries contaminant la viande de volaille. Elle aidera à tester l'effet de différents modes de production et de stockage des viandes pour en améliorer la qualité sanitaire.

ETIAS (01/03/2017 – 31/08/2018)

Personne recrutée : T. Bréger - Porteur de projet : F. Collart-Dutilleuil (IRDP)

Le projet « Ecological Transitions and integrated agri-food systems » (ETIAS) est un projet porté par l'Institut de Recherche en Droit Privé de la faculté de Droit à Nantes. « ETIAS » est lauréat de l'appel à projets lancé en 2016 par le RFI Food for Tomorrow. Il est hébergé par la MSH Ange-Guépin.

Les transitions écologiques qui s'imposent, tant pour exploiter nos ressources naturelles de manière plus durable que pour apporter une meilleure réponse aux besoins sociaux fondamentaux des populations, impliquent un changement, ou du moins une évolution « systémique ».

Dans le champ agricole et alimentaire, l'une des pistes à explorer est notamment la mise en place de systèmes « intégrés » permettant, par la participation de l'ensemble des acteurs publics et privés à l'échelle de territoires géographiques et politiques divers, d'ajuster l'exploitation des ressources naturelles agricoles aux besoins alimentaires et nutritionnels des consommateurs, tout en agissant sur la protection de l'environnement, la gestion du foncier, la santé publique, le développement économique et social.

Le projet « ETIAS » entend identifier, diagnostiquer les points de blocages, en particulier juridiques et politiques, qui font aujourd'hui obstacle à la mise en place de ces « systèmes agricoles et alimentaires intégrés ». Ce diagnostic s'inscrira dans une approche interdisciplinaire et interrogera plusieurs strates de réglementation encadrant l'activité d'exploitation agricole et alimentaire, de l'échelle internationale à l'échelon local. Il concourra enfin à la réalisation du projet de dictionnaire juridique sur les transitions écologiques initié par les enseignants chercheurs du réseau CELTE (Centre d'études sur les transitions écologiques).

MALIBLUE (01/11/2016 – 30/04/2018)

Personne recrutée : L. Zebiri - Porteur de projet : J-L. Mouget (MMS)

La marennine est un pigment bleu hydrosoluble produit par la microalgue *Haslea ostrearia*, responsable du phénomène de verdissement des huîtres (vertes de claire). Bien que la marennine soit consommée - et étudiée - depuis des siècles, sa nature chimique n'a toujours

pas été élucidée, en raison, notamment, d'une structure complexe de type biopolymère. Le projet Maliblu est une collaboration innovante entre plusieurs laboratoires (IMMM, MMS, GEPEA) de l'Université du Maine et de l'Université de Nantes. Il a pour objectif (1) d'identifier la structure chimique de la marennine par une approche multidisciplinaire et des expertises complémentaires en chimie (chromatographies, caractérisation des polymères), en physique (résonance magnétique nucléaire) et en biochimie/biologie (méthodes enzymatiques), et (2) d'étudier de nouvelles applications dans les domaines de l'agro-alimentaire et de la cosmétique.

MARKER-ID (01/06/2017 – 31/05/2018)

Personne recrutée : L. Gauthier - Porteur de projet : G. Dervilly-Pinel (LABERCA)

La sécurité des aliments est un enjeu mondial majeur et en particulier, la détection de la présence de toxines, de contaminants ou de résidus de substances chimiques constitue une forte demande des consommateurs. Classiquement, les analyses pratiquées reposent sur des méthodes dites ciblées, visant directement la substance incriminée. Une alternative consiste en la mise en place de nouvelles stratégies dites non ciblées, ayant pour but la caractérisation des perturbations induites par l'exposition à ces substances sur le métabolisme des organismes. Dans ce sens, la métabolomique permet de révéler des signaux chimiques considérés comme des biomarqueurs des conditions analysées. Sur la base des travaux de recherche antérieurs, de robustes modèles ont pu être développés permettant de détecter chez les animaux de production l'administration de facteurs de croissance interdits. Bien que ces modèles aient été validés, ils reposent néanmoins sur le suivi "aveugle" d'un ensemble de signaux chimiques pour lesquels jusqu'à présent, toutes les tentatives d'élucidation en utilisant la spectrométrie de masse (MS) uniquement, ont échoué. Cette étape d'élucidation structurale des signaux d'intérêt demeure un réel verrou, or l'identification des métabolites est toutefois indispensable pour valider la pertinence des biomarqueurs d'un point de vue biologique. Le présent projet s'inscrit dans ce contexte et vise à relever le défi correspondant. Pour atteindre un tel objectif, le projet MARKER-ID regroupe les compétences de deux équipes de recherche reconnues au niveau international dans leurs domaines respectifs que sont la MS (Spectrométrie de masse) (LABERCA, Oniris) et la RMN (résonance magnétique nucléaire) (CEISAM, Université de Nantes). Ce projet qui a reçu le soutien financier de la région Pays de la Loire dans le cadre du RFI Cap Aliment - Food for Tomorrow permettra le recrutement d'un jeune chercheur en post-doctorat pendant 12 mois.

miRtrans (01/11/2016 – 31/10/2017)

Personne recrutée : D. Beuzelin - Porteur de projet : B. Kaeffer (PhAN)

Evaluer le transfert de microARN incorporés dans des nanoparticules biomimétiques sur cellules gastriques humaines et du rat.

Les troubles de la croissance périnatale liés à un faible poids à la naissance ou à une

nutrition inadéquate du nouveau-né prématuré constituent un problème de santé général dans le monde. La prévention est le moyen d'action privilégié par les autorités sanitaires. Le ciblage spécifique des microARNs endogènes qui jouent des fonctions cruciales dans la physiologie cellulaire, pourrait permettre de dégager une piste thérapeutique en concevant une supplémentation orale avec des micronutriments déjà présents dans le lait. Par conséquent, de nouvelles classes de vecteurs doivent être conçues et optimisées pour la délivrance intracellulaire dans les cellules gastro-intestinales suite à une prise orale. Nous avons l'intention de concevoir une méthode pour fournir des microARNs intégrés dans des vésicules biomimétiques, inoffensives et efficaces sur primocultures de cellules gastriques. Puis nous explorerons les conditions d'inoculation *in vivo* de ces vecteurs. Les points cruciaux du verrou scientifique résident dans la reproductibilité de l'incorporation de microARNs synthétiques. Ensuite, sur la capacité de transférer des microARNs fonctionnels à des cellules gastriques de rat ou humaines en culture. Enfin, sur la capacité de transférer des microARN chez les rats, ce qui permettra de tracer la distribution de ces vésicules le long du tube digestif. Le critère final est de doser l'impact fonctionnel de microARN ou d'ARN de silençage sur la physiologie des cellules gastriques de bébés (rats et humains).

SEABIOPACK (01/02/2018 – 28/02/2019)

Personne recrutée : - Porteur de projet : P. Daniel (IMMM)

Manger bon et sain est devenu une préoccupation majeure des consommateurs et parmi les nouveaux aliments favoris, les produits marins sont largement plébiscités depuis quelques années car reconnus pour leurs très bonnes qualités nutritionnelles. Cependant ces produits sont très fragiles sur le plan microbiologique, ainsi des bactéries pathogènes ou altérantes naturellement présentes dans le milieu marin ou provenant de recontaminations, peuvent s'y développer. De 10 à 20 % des épidémies alimentaires sont liées à la consommation d'aliments de la mer et on estime à plus de 20 % les pertes de produits liées à la dégradation microbienne. Les méthodes classiques de lutte contre la dégradation des produits marins sont soit dénaturantes (traitements thermiques), soit peu efficaces ou mal considérées par les consommateurs (traitements chimiques). La biopréservation constitue une méthode alternative largement maîtrisée par l'IFREMER qui utilise des bactéries protectrices empêchant le développement d'autres microorganismes indésirables. Cependant l'utilisation en spray de ces bactéries lactiques biopréservatrices conduit aussi à une autre forme de dégradation de l'aliment par humidification.

Dans ce cadre, trois laboratoires de la région Pays de la Loire, l'Institut des Molécules et des Matériaux du Mans (IMMM CNRS 6283), le laboratoire Ecosystèmes Microbiens et Molécules Marines pour les Biotechnologies (EM3B -IFREMER), le Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminant dans les Aliments (LABERCA – ONIRIS), ont unis leurs efforts pour répondre à cette problématique en mettant au point de nouveaux emballages ou matériaux alimentaires incluant les fonctions de biopréservation des bactéries protectrices. Dans ce projet des premiers tests de validation du procédé pourront être menés sur du saumon fumé.

EMERG-EDC (08/01/2018 – 30/06/2019)

Personne recrutée : - Porteur de projet : G. Dervilly-Pinel (LABERCA)

“Développement de stratégies analytiques non ciblées permettant la détection et la caractérisation de perturbateurs endocriniens historiques, émergents et/ou de structure encore méconnue à partir de matrices biologiques complexes”

Contexte : L'Homme est exposé chroniquement au cours de sa vie à de multiples substances chimiques présentes dans son environnement, notamment via l'alimentation, l'eau, l'air et le sol. Parmi ces nombreux contaminants chimiques, certains présentent des propriétés de « perturbateurs endocriniens » (PE), qui font l'objet d'une attention et d'une inquiétude particulière en raison de leur impact suspecté ou avéré sur la santé humaine. Les récepteurs cellulaires aux xénobiotiques, tel le récepteur des hydrocarbures aromatiques (Aryl hydrocarbon Receptor, AhR), sont de réels « senseurs » de l'environnement qui permettent d'objectiver les effets induits par ces substances, et donc leur impact toxicologique.

Problématique : Le nombre de substances chimiques suivi selon la réglementation et/ou pris en compte dans les programmes de biosurveillance, est à ce jour ciblé et limité à des classes de molécules connues. Les mesures d'occurrence ne reflètent donc qu'une vue partielle de l'état réel de contamination.

Objectif et méthodologie : L'objectif de ce projet est de contribuer au développement de stratégies analytiques innovantes non ciblées pour la détection, l'identification et la caractérisation de PE historiques, émergents et/ou de structure encore méconnues, présents parfois à l'état de traces dans des matrices complexes comme un aliment, un échantillon environnemental ou un tissu/fluide biologique et présentant une activité biologique chez l'Homme. L'analyse non ciblée ambitionne de développer des méthodes de séparation chromatographique permettant l'ultra-fractionnement de l'échantillon initial et étendre la couverture des substances chimiques d'intérêt. L'activité biologique AhR sera déterminée par un dosage basé sur la réponse Ligand-Récepteur dans un modèle cellulaire. Enfin l'analyse par spectrométrie de masse haute résolution couplée à des approches bio-informatiques pertinentes (défaut de masse, profil isotopique) permettra l'identification structurale des contaminants chimiques actifs auxquels les agences sanitaires pourront s'intéresser si elles les jugent pertinents sur la base de données d'exposition ou de profils toxicologiques qui l'alerteraient au regard d'un possible risque pour la population.

LIPISSENS (04/12/2017 – 04/12/2020)

Porteur de projet : V. Moullé (PhAN)

Des études ont montré qu'un petit poids de naissance, résultant d'une restriction de croissance intra-utérine (RCIU), augmente le risque de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte. Les bébés avec un petit poids de naissance sont suivis dans des unités de soins intensifs après la naissance afin d'atteindre un poids suffisant. Cependant, les stratégies de rattrapage de poids varient d'une unité à l'autre. Plusieurs études cliniques ont montré qu'un rattrapage de croissance accélérée est nécessaire pour ces bébés mais le protocole nutritionnel reste encore largement discuté. C'est aussi pendant la période périnatale que les réseaux neuronaux du contrôle de la prise alimentaire se mettent en place et l'importance de la détection cérébrale des lipides par ces structures, au début de la vie, n'est pas bien comprise.

Le projet LIPISSENS s'intéresse aux conséquences à long terme d'une supplémentation en lipides pendant la lactation sur la détection centrale des lipides chez le rat RCIU après le sevrage et à l'âge adulte. Dans ce projet, 4 questions sont posées : est-ce que la détection

centrale des lipides est altérée chez le rat RCIU à l'adolescence et à l'âge adulte, et si oui par quel mécanisme? Comment l'hypothalamus est affecté par une supplémentation en lipides fourni soit à la mère soit au petit pendant la lactation? Et est-ce que la supplémentation nutritionnelle impacte l'homéostasie énergétique après le sevrage? Est-ce que la lipoprotéine lipase, une enzyme impliquée dans l'hydrolyse des triglycérides, est impliquée dans la détection centrale des lipides?

Un modèle de raton RCIU obtenu après réduction de la teneur en protéines du régime maternel pendant la gestation et la lactation sera utilisé. L'altération de la détection centrale des lipides sera étudiée par électrophysiologie sur neurones dissociés et par immunohistochimie pour mesurer l'activation des neurones suite à une perfusion de lipides vers le cerveau. L'homéostasie du glucose et la dépense énergétique seront étudiées par des tests dynamiques et de calorimétrie indirecte. Les ratons RCIU seront ensuite supplémentés avec des lipides par gavage ou via le régime maternel afin d'étudier l'effet de la supplémentation sur la détection centrale des lipides. Enfin le rôle d'une enzyme clé du métabolisme des lipides, la lipoprotéine lipase (LPL) sera analysé grâce à un animal transgénique dont l'expression de LPL sera invalidée au niveau du noyau ventromédian de l'hypothalamus.

À long terme, ce projet pourrait mener à l'amélioration des stratégies nutritionnelles pour les bébés avec RCIU car ce programme de recherche aidera à établir les besoins nutritionnelles des bébés de petits poids et prévenir ou réduire la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte à une époque où la prévention de l'obésité et des maladies cardiovasculaires est devenue une priorité globale de santé publique.

SYNTHOLI (01/10/2018 – 30/06/2018)

Personne recrutée : A. Tebbaa - Porteur de projet : R. Cariou (LABERCA)

Les matériaux en contact avec les aliments libèrent inévitablement des substances dans les aliments. En réponse aux récentes restriction sur l'utilisation du bisphénol A, les vernis à base de polyester se sont développées en tant que revêtements appliquées sur la surface interne des boîtes métalliques. En termes de santé publique, si les monomères ajoutés intentionnellement ont été évalués, des oligoesters cycliques provenant de réactions indésirables lors de la fabrication du vernis restent à étudier. Cependant, il n'existe aucune substance de référence et les laboratoires du monde entier ne peuvent évaluer avec précision ni leur migration vers les produits alimentaires ni leur toxicité. Deux équipes ligériennes, l'une spécialisée dans la sécurité chimique des aliments (www.laberca.org) et l'autre en synthèse organique (www.sciences.univ-nantes.fr/ceisam), se sont associées au travers du projet RFI Food for Tomorrow Syntholi pour produire des oligoesters cycliques de référence en levant le verrou de la cyclisation.