

Sommaire

- Zoom1**
La Mambalgine : une toxine anti-douleur
- Zoom2**
Une nouvelle méthode de spectrométrie de masse pour quantifier la protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien humain
- Techno-Valo**
La maturation d'un projet grâce à la SATT Paris-Saclay
- Infos de l'institut**
- Publications scientifiques**
- IBITHESE**

(Re)découvrez à l'occasion de la parution du **100^{ème} numéro de la lettre de l'IBITECS** les différentes bannières qui l'ont accompagnée au fil des années...Merci à tous, celles et ceux qui la font vivre.



2015 création de l'I2BC et de l'Université Paris-Saclay
2016 création de la DRF du CEA
Avril 2016 la centième de la lettre de l'IBITECS !

Zoom sur les derniers travaux

Zoom 1

La Mambalgine : une toxine anti-douleur

Cet article est le fruit d'une collaboration entre une équipe du SIMOPRO et une équipe CNRS de Sophia Antipolis. Il vise à mieux comprendre le mode de fonctionnement d'une toxine possédant une activité anti-douleur : **la mambalgine**.

L'équipe d'Eric Lingueglia de l'IPMC de Nice-Sophia Antipolis a découvert il y a 4 ans maintenant une puissante molécule anti-douleur dans le venin du mamba noir (*Dendroaspis polylepis*). Cette toxine, appelée mambalgine, est connue pour agir sur une famille de canaux ioniques jouant un rôle majeur dans la détection et la propagation de la douleur, les canaux ASIC (Acid Sensing Ionic Channels). L'interaction de la mambalgine avec différents sous-types de canaux ASIC centraux et périphériques provoque un effet analgésique aussi puissant que celui de la morphine et sans effets secondaires associés (Diochot *et al. Nature* 2012).

Cependant, jusqu'à maintenant, aucune information n'était connue sur le mode d'interaction de cette toxine sur son canal cible, objectif que l'équipe du SIMOPRO s'est fixé dans cette étude.

Elle a pour cela (i) développé la première synthèse totale de la toxine, jusqu'alors obtenue par ligation chimique, (ii) résolu la structure cristallographique de cette toxine qui appartient à la superfamille des toxines à trois doigts et

(iii) produit une douzaine de variants (alanine-scanning), permettant d'identifier le pharmacophore par lequel ce peptide interagit avec le canal ASIC1a. L'équipe niçoise a ensuite vérifié que la toxine synthétique se comportait comme la toxine purifiée du venin à la fois *in vitro* (électrophysiologie sur canaux ASIC1a, 1b et 1a+2a) et *in vivo* (test d'hyperalgésie inflammatoire chez la souris). Elle a par la suite analysé l'effet des différentes modifications introduites dans la séquence de la mambalgine sur son interaction avec le canal ASIC1a. Les résidus clés de cette interaction ont ainsi été identifiés, majoritairement à l'extrémité de la boucle centrale de la toxine, et des cycles de double mutants ont permis de proposer un modèle d'interaction mambalgine-canal ASIC1a.

Ces données conduisent à une meilleure compréhension du mode de fonctionnement de la mambalgine (intérêt thérapeutique contre la douleur et probablement d'autres troubles neurologiques) et surtout ouvrent la voie à une ingénierie visant à optimiser son affinité et sa sélectivité (travaux en cours).

Référence: Mourier G, Salinas M, Kessler P, Stura EA, Leblanc M, Tepshi L, Besson T, Diochot S, Baron A, Douguet D, Lingueglia E, Servent D. Mambalgin-1 Pain-relieving Peptide, Stepwise Solid-phase Synthesis, Crystal Structure, and Functional Domain for Acid-sensing Ion Channel 1a Inhibition. (2016). *J. Biol. Chem.*, 291, 2616-2629 <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.702373>

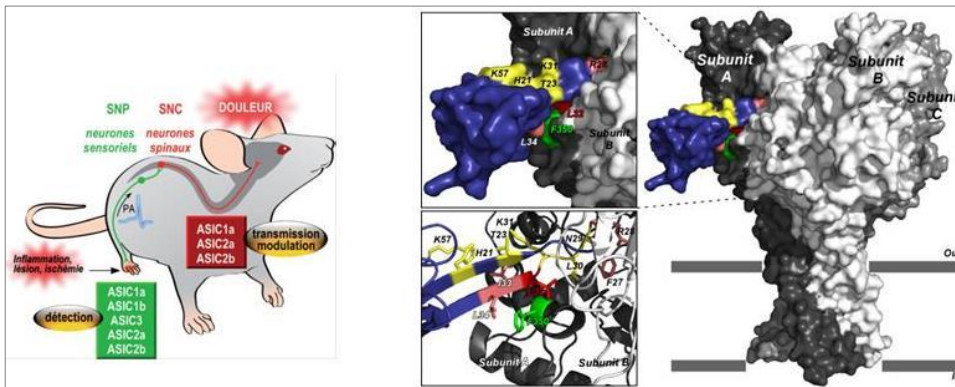


Figure : Gauche : Rôle des canaux ASIC dans la détection, transmission et modulation de la douleur. Droite : Modèle structural de l'interaction de la mambalgine avec le canal ASIC1a et zoom sur la zone d'interaction révélant les résidus clés de ce complexe.

Zoom sur les derniers travaux

Une nouvelle méthode de spectrométrie de masse pour quantifier la protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien humain

La protéine tau est impliquée dans des maladies neurodégénératives dites « tauopathies », qui incluent la maladie d'Alzheimer. Cette protéine est extrêmement complexe sur le plan structural (formes tronquées, nombreuses modifications post-traductionnelles, 6 isoformes). Une équipe du SPI/LEMM, en collaboration avec l'équipe du Pr Sylvain Lehmann (CHU Montpellier), propose une méthode de quantification capable de prendre en considération et mieux comprendre les modifications de tau.

Cette méthode est basée sur le suivi quantitatif d'un grand nombre de peptides (22 au total) distribués uniformément le long de la séquence de la protéine tau. Leur abondance relative, par rapport à une protéine tau recombinante, renseigne sur l'hétérogénéité et la proportion des formes endogènes (ou protéoformes) présentes dans le liquide céphalo-rachidien humain (LCR).

L'approche inclut une préparation simple de l'échantillon biologique, par précipitation acide suivie d'une extraction sur phase solide, développée pour isoler l'ensemble des différentes protéoformes. La détection par spectrométrie

de masse est réalisée sur un appareil à haute résolution et permet le suivi simultané de 22 peptides spécifiques issus de la protéine. Dans des échantillons de LCR humain, les abondances de ces 22 peptides sont comparées à une protéine tau recombinante pour illustrer la proportion des protéoformes endogènes. L'équipe du SPI a ainsi montré une sur-représentation des peptides centraux, correspondant à une forme tronquée de ~17 kDa, ainsi que ceux des isoformes 1N/3R (Figure).

En perspective, l'objectif sera de renforcer encore les performances de l'approche pour couvrir un plus grand nombre de protéoformes, notamment les formes phosphorylées, et affiner leur caractérisation. Les nouvelles données ainsi obtenues, complémentaires aux techniques Elisa ou Western Blot, seront très certainement utiles pour le diagnostic et/ou la compréhension de la physiopathologie des tauopathies.

Référence: Barthélemy NR, Fenaille F, Hirtz C, Sergeant N, Schraen-Maschke S, Vialaret J, Buée L, Gabelle A, Junot C, Lehmann S, Becher F (2016). Tau Protein Quantification in Human Cerebrospinal Fluid by Targeted Mass Spectrometry at High Sequence Coverage Provides Insights into Its Primary Structure Heterogeneity. *J Proteome Res.* 2016, 15:667-76 <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b01001>

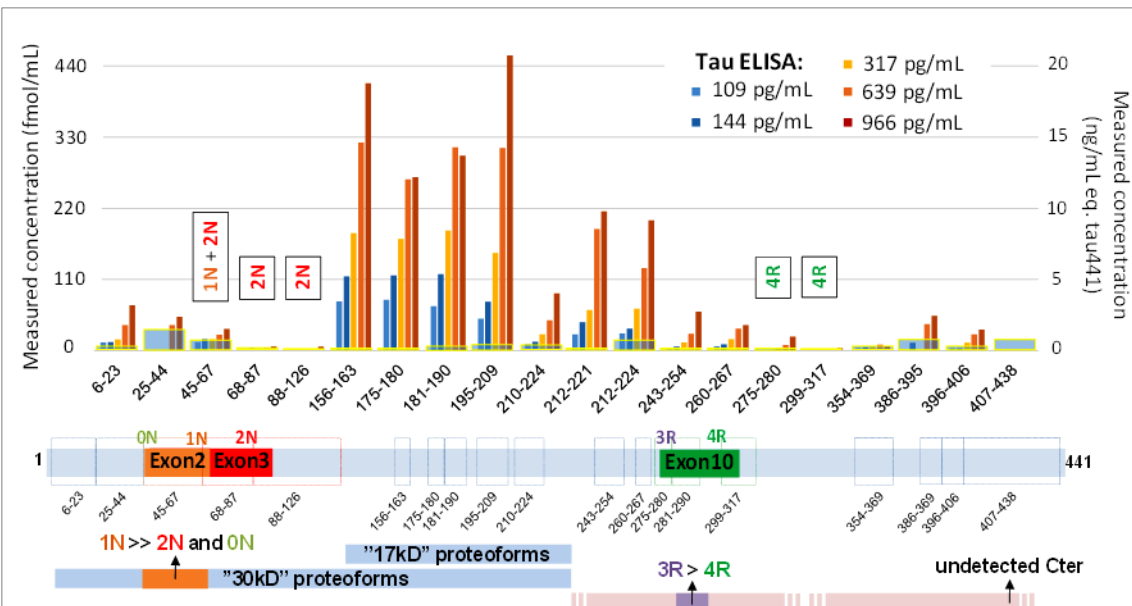
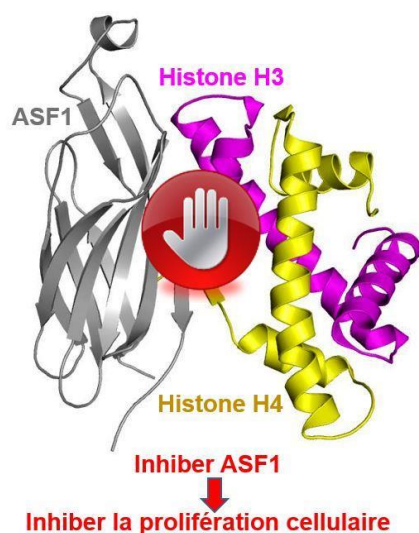


Figure: Abondance relative des 22 peptides suivis par spectrométrie de masse pour 5 échantillons de LCR humain ; correspondance avec les principales protéoformes connues de tau.

La maturation d'un projet grâce à la SATT Paris-Saclay

Françoise Ochsenbein et son équipe (SB²SM/LBSR) étudient depuis plusieurs années les interactions entre différentes protéines chaperons d'histone et les histones elles-mêmes, en particulier entre le chaperon ASF1 et les histones H3-H4 (**figure**). Ces interactions sont nécessaires au bon positionnement sur l'ADN des histones impliquées dans le maintien des informations épigénétiques et de l'organisation de l'ADN. A l'issue d'un design rationnel réalisé par **Raphaël Guérois** de la même équipe, Françoise a développé une première série d'**inhibiteurs peptidiques** de ces interactions. Ces peptides ont fait l'objet d'un brevet avec des applications potentielles dans le domaine du **cancer**.



SATT.
PARIS-SACLAY
SOCIÉTÉ D'ACCÉLÉRATION
DE TRANSFERT TECHNOLOGIQUE

Afin de poursuivre vers la recherche et l'identification de molécules plus efficaces, avec l'aide **d'Henri Benech** de la cellule Valo, Françoise est entrée dans le processus de sélection des projets de la SATT Paris-Saclay. Cet organisme, créé en 2015, a pour mission de financer des projets de valorisation issus des recherches académiques dans les différents organismes présents sur le plateau de Saclay. La demande est passée par plusieurs comités (de maturation puis d'investissement) avant d'être validée par le conseil d'administration de la SATT. **Emmanuel Cousin** (Valo) est maintenant fortement impliqué pour discuter des aspects contractuels entre le CEA et la SATT qui devraient se conclure par une convention de maturation.

Ce projet qui comporte deux autres partenaires, biologistes et chimistes, doit débuter en septembre 2016, avec l'arrivée de deux ingénieurs, un technicien et un post-doc dans les équipes, chacun doté de son budget de fonctionnement. Une enveloppe conséquente est réservée pour réaliser l'étude de preuve de concept (POC) dans le modèle animal pertinent de souris xénotransgéniques. L'objectif sous 3 ans est de mettre au point et de sélectionner une molécule optimisée, d'obtenir ses premières données de stabilité *in vitro* puis de réaliser la POC *in vivo* chez la souris. A l'issue du programme de maturation, il conviendra de trouver le partenaire industriel en charge des étapes suivantes du développement vers un futur médicament.

Les services de l'IBITECS

SCBM

Service de Chimie
Bioorganique
et de Marquage
CEA

SPI

Service
de Pharmacologie
et d'Immunoanalyse
CEA

SIMOPRO

Service d'Ingénierie
Moléculaire
des Protéines
CEA

SBIGEM

Service de Biologie
Intégrative et Génétique
Moléculaire
I2BC – UMR9198
CEA/CNRS/UPSud

SB2SM

Service
de Bioénergétique,
Biologie Structurale
et Mécanismes
I2BC – UMR9198
CEA/CNRS/UPSud

L'institut

IBITECS/I2BC

CEA Saclay
Bât. 532
F-91191
Gif-Sur-Yvette Cedex

Responsable

Michel Werner

Site Web

<http://ibitecs.cea.fr> (F Tacnet)

Edition

Directrice de Publication

Frédérique Tacnet

Conception

François Ourly

Comité de rédaction

Maité Paternostre
Magali Le Discorde
Jean-Yves Thuret
Denis Servent
Yves Ambroise
Guillaume Lenoir
François Fenaille
Marie-Hélène Le Du
Laurent Bellanger



Actualités de l'IBITECS

SB²SM – UMR9198

Bruno Robert, auteur d'un **Mooc** (cours gratuit en ligne) sur la **photosynthèse** diffusé le 6 avril 2016 dans le cadre des conférences [QuidQuam Live](#), cycle de conférences grand public produites par Unisciel, l'Université des Sciences en Ligne, et l'Université Lille 1.

[Visionner le cours](#)

Bruno Robert a également participé, le 14 avril dernier, à un **petit déjeuner presse** devant les journalistes de l'Association des Journalistes de l'Environnement ([AJE](#)) sur la thématique des **Caroténoïdes**, molécules présentes chez de très nombreux organismes vivants aux fonctions le plus souvent essentielles (rappel: Bruno est le 1^{er} français élu président d'une société savante américaine: [l'International Carotenoid Society](#)).



Concours de prédiction de structures protéiques: Guérois&Ochsenbein premiers !

La 6^{ème} conférence du concours international [CAPRI](#) destinée à l'évaluation des méthodes de prédiction de structure des complexes protéiques s'est tenue du 14 au 17 avril 2016 à Tel Aviv. Une trentaine d'équipes a participé avec pour objectif de prédire les structures de 20 complexes cibles dont seules les sous-unités non liées étaient communiquées aux participants. A cette occasion, l'équipe composée de Jinchao Yu, Jessica Andreani, **Françoise Ochsenbein et Raphaël Guérois** a été classée première grâce à sa [méthode](#) combinant les informations structurales et évolutives.

SIMOPRO

Denis Servent donnera une **Conférence Cyclope** (conférences grand public du CEA Saclay qui ont lieu à l'INSTN à 20h00) le **jeudi 26 mai**. Titre de la conférence: «*Toxines et Venins : Menaces ou opportunités thérapeutiques ?*» Venez nombreux !

Info IST (M Le Discorde)

Scopus[®]



Vous connaissez PubMed et le Web of Science, voici **Scopus** qui vous permettra d'accéder à encore plus de journaux : la base bibliographique multidisciplinaire **Scopus**, produite par Elsevier, est désormais disponible pour tout le CEA.

[Accéder à la base](#)



Soutenances Thèses & HDR

Clémence Disdier (SPI) a soutenu sa thèse intitulée « *Evaluation des Effets de l'Exposition aux Nanoparticules de dioxyde de titane sur la Physiologie de la Barrière Hémato-encéphalique* » le 11 avril 2016. ED569 (Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué).

Esra Karakas (SB²SM) soutiendra sa thèse intitulée « *Simulations de dynamique moléculaire du complexe collecteur de lumière de type 2 d'une bactérie pourpre dans différents environnements micellaires et membranaires* » le 09 mai 2016. Université Paris-Saclay, ED Interfaces



Agenda

RAPPEL: N'oubliez pas les **09 et 10 mai** prochains les journées des doctorants de l'IBITECS.

Barbier J, Cintrat JC, Gillet D.

Intracellular pathogens convert macrophages from death traps into hospitable homes. (2016). *FEBS J.*, 283, 595-597.

<http://dx.doi.org/10.1111/febs.13657>

Barthelemy NR, Fenaille F, Hirtz C, Sergeant N, Schraen-Maschke S, Vialaret J, Buee L, Gabelle A, Junot C, Lehmann S, Becher F.

Tau Protein Quantification in Human Cerebrospinal Fluid by Targeted Mass Spectrometry at High Sequence Coverage Provides Insights into Its Primary Structure Heterogeneity. (2016). *J. Proteome Res.*, 15, 667-676.

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b01001>

Bessonov N, Levin M, Morozova N, Reinberg N, Tosenberger A, Volpert V.

Target morphology and cell memory: a model of regenerative pattern formation. (2015). *Neural Regen. Res.*, 10, 1901-1905.

<http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.165216>

Connan C, Varela-Chavez C, Mazuet C, Molgo J, Haustant GM, Disson O, Lecuit M, Vandewalle A, Popoff MR.

Translocation and dissemination to target neurons of botulinum neurotoxin type B in the mouse intestinal wall. (2016). *Cell Microbiol.*, 18, 282-301.

<http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12502>

Cordeiro N, Wijkhuisen A, Savatier A, Moulharat N, Ferry G, Leonetti M.

Obtaining anti-type 1 melatonin receptor antibodies by immunization with melatonin receptor-expressing cells. (2016). *J. Immunol. Methods*, 428, 37-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2015.11.011>

Cuenca MD, Roca A, Molina-Santiago C, Duque E, Armengaud J, Gomez-Garcia MR, Ramos JL.

Understanding butanol tolerance and assimilation in *Pseudomonas putida* BIRD-1: an integrated omics approach. (2016). *Microb. Biotechnol.*, 9, 100-115.

<http://dx.doi.org/10.1111/1751-7915.12328>

de la Tour CB, Blanchard L, Dulermo R, Ludanyi M, Devigne A, Armengaud J, Sommer S, de Groot A.

The abundant and essential HU proteins in *Deinococcus deserti* and *Deinococcus radiodurans* are translated from leaderless mRNA. (2015). *Microbiology*, 161, 2410-2422.

<http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.000186>

de Wolf C, van der Zee R, den Braber I, Glant T, Maillere B, Favry E, van Lummel M, Koning F, Hoek A, Ludwig I, van Eden W, Broere F.

An Arthritis-Suppressive and Treg Cell-Inducing CD4+T Cell Epitope Is Functional in the Context of HLA-Restricted T Cell Responses. (2016). *Arthritis Rheumatol.*, 68, 639-647.

<http://dx.doi.org/10.1002/art.39444>

Goldar A, Arneodo A, Audit B, Argoul F, Rappailles A, Guilbaud G, Petryk N, Kahli M, Hyrien O.

Deciphering DNA replication dynamics in eukaryotic cell populations in relation with their averaged chromatin conformations. (2016). *Sci Rep*, 6, Open Access.

<http://dx.doi.org/10.1038/srep22469>

Ing M, Gupta N, Teyssandier M, Maillere B, Pallardy M, Delignat S, Lacroix-Desmazes S.

Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. (2016). *Cell. Immunol.*, 301, 40-48.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.12.006>

Mourier G, Salinas M, Kessler P, Stura EA, Leblanc M, Tepshi L, Besson T, Diochot S, Baron A, Douquet D, Lingueglia E, Servent D.

Mambalgin-1 Pain-relieving Peptide, Stepwise Solid-phase Synthesis, Crystal Structure, and Functional Domain for Acid-sensing Ion Channel 1a Inhibition. (2016). *J. Biol. Chem.*, 291, 2616-2629.

<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.702373>

Polsinelli I, Nencetti S, Shepard W, Ciccone L, Orlandini E, Stura EA.

A new crystal form of human transthyretin obtained with a curcumin derived ligand. (2016). *J. Struct. Biol.*, 194, 8-17.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2016.01.007>

Toledano MB, Huang B.

Microbial 2-Cys Peroxiredoxins: Insights into Their Complex Physiological Roles. (2016). *Mol. Cells*, 39, 31-39.

<http://dx.doi.org/10.14348/molcells.2016.2326>

Uboldi C, Orsiere T, Darolles C, Aloin V, Tassistro V, George I, Malard V.

Poorly soluble cobalt oxide particles trigger genotoxicity via multiple pathways. (2016). *Part. Fibre Toxicol.*, 13, Open Access.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12989-016-0118-8>

Wijkhuisen A, Savatier A, Cordeiro N, Leonetti M.

Production of antigen-specific human IgGs by in vitro immunization. (2016). *BMC Biotechnol.*, 16, Open Access.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12896-016-0253-1>

Edito IBITHESE

Bonjour à tous !

Ce mois-ci, la joyeuse petite équipe de l'iBiThèse a le plaisir d'accueillir **Anaëlle**, doctorante en 2^{ème} année, qui vient représenter le SCBM. Bienvenue Anaëlle !

Nous vous rappelons que les traditionnelles journées des doctorants arrivent à grands pas ! Elles se tiendront *les 9 et 10 mai* au bâtiment 136 pour les présentations orales, et au bâtiment 144 pour les posters. Thésard(e)s, à vos power points/posters !

Au sommaire ce mois-ci :

- ✓ La présentation d'une nouvelle post-doc du SIMOPRO
- ✓ Les félicitations aux nouveaux docteurs
- ✓ Les informations diverses
- ✓ L'incontournable section humour

Vos correspondants IBITHESE

Anaëlle, Laura, Thibault, Livia, Clémence, Pierre, Catherine, Clément, Bakhos et Marine

Présentation d'une nouvelle post-doctorante

Portrait de **Daad Sarraf** – Financement ANR

Pour la contacter: daad.sarraf@cea.fr

Quel est ton labo et ton responsable ?

SIMOPRO, Pascal Kessler

Quel est ton sujet de post-doc ?

Synthèse des toxines muscariniques à trois doigts.

En quelques mots clés comment définirais-tu ton sujet de post-doc ?

Il s'agit d'un sujet de recherche très vaste consistant à synthétiser, par Ligations Chimiques Natives, de nouvelles toxines ciblant les récepteurs muscariniques à l'ordre du nanomolaire. **Quel était ton sujet de thèse ?**

Synthèse d'oxindoles substitués en C-3 par une chaîne w-aminée. Application à l'inhibition du protéasome.

Comment la thèse a-t-elle changé ta vie ?

La thèse m'a permis d'approfondir mes connaissances en chimie médicinale qui représente un domaine assez important dans la recherche des cibles thérapeutiques.

Quelles sont les techniques scientifiques que tu maîtrises ?

Synthèse multiétapes sous atmosphère inerte, couplage peptidique, hétérochimie, HPLC, MPLC, cristallisation, RMN, spectrophotométrie UV, dichroïsme circulaire, test de binding.

Que veux-tu faire après ton post-doc ?

Après mon post-doc, je vise à continuer dans le domaine de la recherche scientifique.

Quelles sont tes passions dans la vie à part la science ? Tu peux aussi nous parler de ta passion pour la science.

A part la science, j'aime bien les voyages afin de découvrir de nouvelles cultures, les balades dans la nature. J'aime également la lecture et l'écriture.

Si tu es étranger, que penses-tu de la France et de Paris ? Quelle est la chose que tu adores et celle que tu détestes le plus ?

En tant qu'"étrangère", j'ai très bien réussi à m'adapter et à m'intégrer facilement au sein du comité français. La France est un pays reconnu pour ses prestigieuses universités et son haut niveau d'éducation et de recherche. Paris, la capitale, est une des places touristiques les plus visitées dans le monde. En France, j'ai apprécié l'égalité entre toutes les races sans distinction entre étrangers et citoyens.



Félicitations aux nouveaux docteurs !

L'équipe de l'iBiThèse est particulièrement heureuse d'adresser ses félicitations à l'une de ses membres, **Clémence Disdier** (SPI), qui a soutenu sa thèse le 11 avril ! Nous te souhaitons le meilleur pour la suite !

Infos diverses

- ✓ Le **FINYS** (French Imaging Network of Young Scientists) organise son 1^{er} congrès du **3 au 5 juin** prochain à Dourdan. C'est l'occasion pour les étudiants en master, les doctorants et les post-doc en imagerie biomédicale de se rencontrer et de présenter leurs travaux. Les inscriptions sont ouvertes jusqu'au vendredi 6 mai.

Toutes les informations sur : <http://finys-imaging.sciencesconf.org/>

- ✓ Si vous souhaitez participer aux **Doctoriales** organisées par l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), il n'est pas trop tard ! Les inscriptions sont prolongées jusqu'au mardi 3 mai. Elles auront lieu du **6 au 10 juin** à Vélizy. Retrouvez toutes les informations utiles ici : <http://www.uvsq.fr/doctoriales-paris-saclay-6-au-10-juin-2016-268693.kjsp?RH=1365154641114>

- ✓ Comme chaque année, le **réseau BIOTechno des Jeunes chercheurs** en Sciences de la Vie organise son forum à Paris le jeudi **9 Juin 2016** au centre de recherche des Cordeliers.

La journée s'organise autour de conférences et tables rondes pour découvrir les métiers s'ouvrant aux jeunes docteurs ainsi que des aides pour aider à la préparation de vos CV et entretiens d'embauche.

Les inscriptions débuteront le dimanche 1^{er} mai. Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le site : <http://www.reseau-biotechno.com/accueil-2/les-villes-du-reseau/paris/>

- ✓ La **Journée de l'Ecole Doctorale 569 « Innovation thérapeutique »** aura lieu le **17 juin** à la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry. Pour les doctorants concernés, 3 façons de présenter leurs recherches sont proposées cette année : communication orale de 10 minutes, poster (2 minutes) et « ma thèse en 180 secondes ». Voici le lien pour vous inscrire, avant le vendredi 13 mai (inscription obligatoire, même sans présentation) :

<https://docs.google.com/forms/d/1nwWRIZ7tBDCjk9XNrITdu0DudHuDXK1TKd9l6cGCY/viewform?c=0&w=1>

La section humour L'Ibétise de l'Ibithèse

Pensez toujours à vérifier
vos sources !!

Publication Scientifique

L'analyse spectrale des rainures des volcans de Mars révéllent des traces de saumure liquide

Les images en provenance de la sonde Mars Reconnaissance Orbiter confirmeraient la présence d'eau liquide sur Mars sous forme de sels hydratés.

Les conditions actuelles sur la surface de la planète, à l'exception de l'équateur, ne permettent pas l'existence à long terme d'eau liquide. Les pression et température moyennes y sont beaucoup trop basses, conduisant à une congélation ou à une évaporation immédiate de toute l'eau liquide qui s'y trouve.

Dossier de Presse

Il y a de l'eau liquide sur Mars

Nous avons analysé les images en provenance de la sonde *Mars Reconnaissance Orbiter* et nous avons découvert d'éphémères écoulements de saumure dans certaines conditions particulières.

Média grand public

Mars pourrait être propice à la vie

La Nasa a découvert de l'eau liquide sur Mars, ce qui permet des conditions favorables à l'apparition de la vie.

Tabloïd racoleur

LES PREUVES!
Les Extraterrestres sont parmi nous !

Sont ils hostiles ?
Sont-ils plutôt Quick ou bien MacDo ?

Le magazine de l'étrange
ALIENS
LA PREUVE ENFIN EST LÀ!
OMG!
YOU'VE FAVE CELER BOWEL MOVEMENTS PUT SOME SLAP ON FOR BAPTISTE WARRIOR
Les Extra Terrestres

<https://image-store.slidesharecdn.com/c10f1d3b-20fd-4f78-b21f-c84b4762b3e9-original.jpeg>