



• Editorial du Président	2
• Un laboratoire en Région Centre: l'INPREST à l'Inra de Tours	3
• Un nouveau plateau de tests d'activité kinase en Région Centre	5
• A savoir :	
• Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé	4
• Faisons connaissance avec nos voisins (suite)	6
• OUEST-genopole devient Biogenouest	7
• L'énigme des polydnavirus résolue par une équipe du CNRS de Tours	7
• Humour :	
• Et si Darwin revenait... Comment ses projets pourraient ils être évalués ?	9
• Brèves biotechnologiques :	
• Une maladie génétique infectieuse ?	8
• Une protéine virale provoquant le cancer peut-être rendue anti-cancéreuse par une simple mutation	8
• Cancer du pancréas: une piste ?	8
• Nouveau test moléculaire pour améliorer le diagnostic du cancer de la prostate	8
• Comment les plantes acquièrent-elles leur forme ?	10
• Biocarburants	10
• Une levure pour l'étude de maladies neurogénéralives	10
• Thèses	11
• Vous et votre région	12

SOMMAIRE

Le 21^e colloque de Biotechnocentre a permis de rassembler une centaine de scientifiques de la région Centre qui pendant 2 jours ont partagé leur passion pour les sciences biologiques et biotechniques. Les conférenciers de la Région Centre (6 professeurs et/ou directeurs de recherche du CNRS, de l'Inra, de l'Inserm d'Orléans et de Tours) et les personnalités extérieures à la Région Centre (7 Professeurs et/ou directeurs de recherche de l'Académie des Sciences de Paris, de l'Inra de Grenoble, des CNRS de Montpellier et de Strasbourg, de l'Institut Pasteur de Paris, des Universités de Paris) ont permis aux non spécialistes de s'informer de façon efficace et pertinente et aux spécialistes de débattre dans leurs domaines de compétence. Il est agréable de souligner que les conférences étaient d'excellente qualité et que le côté pédagogique n'a pas été négligé. Cet aspect est fondamental, car ce type de réunion a une vocation formatrice pour les étudiants et les jeunes chercheurs. Il faut souligner que 2 des conférences ont été données par des

directeurs de recherche du Privé (Sanofi-Aventis de Vitry-sur-Seine et LVMH d'Orléans).

Il est également important de remarquer que des représentants de la Région ainsi que des structures de recherche et d'enseignement nous ont honoré de leur présence et nous ont confirmé leur soutien, y compris financier. Nous sommes heureux de les remercier chaleureusement, car ils sont les garants de la pérennité de l'action de Biotechnocentre. Comme nous nous étions engagés à le faire, nous avons fait appel à des aides extérieures de jeunes sociétés impliquées en recherche et d'organismes financiers qui sont venues compléter l'aide apportée par le Conseil Régional

Il faut aussi souligner la présence de jeunes chercheurs qui ont présenté leurs travaux sous forme d'affiches ce qui facilite grandement le contact avec les aînés et les discussions constructives, y compris l'induction de nouvelles collaborations.

Comme à l'habitude, les équipes qui ont bénéficié de contrats de recherche de la

région et/ou des Conseils Généraux ont présenté leurs résultats sous forme de communications. Cette année des équipes de recherche ayant bénéficié de contrats de la Région *via* les nouvelles modalités ont également présenté leurs résultats en accord avec la direction des affaires scientifiques de la Région. La présentation publique devant des pairs des résultats des recherches permet de donner une large publicité au sein même de la communauté scientifique et technique de la Région.

Le succès de ce colloque, le 21^e de la série, montre que les responsables de la Région, des organismes publics et privés de la recherche et bien sûr les acteurs de la recherche eux-mêmes ont à cœur de développer les activités de recherche, terreau des succès économiques et sociétaux de demain.

Norbert Bromet
Président

Liste des intervenants

- Frédéric BECQ**, CNRS, Potiers.
- Jean-Louis DACHEUX**, INRA, Nouzilly.
- Michel DREZEN**, IRBI / CNRS, Tours.
- Bernard DUJON**, Institut Pasteur, Paris.
- Nathalie GUIVARCH'**, Université, Tours.
- Bernard JEGOU**, INSERM, Rennes.
- Dominique JOB**, CNRS- INRA, Lyon.
- Jean-Yves LE GUENNEC**, Université / INSERM, Tours.
- Denis LE PALIER**, CNRS, Evry.
- Fabienne LE PROVOST**, INRA, Tours.
- Olivier MARTIN**, ICOA, Orléans.
- Fabien RIOLET**, POLEPHARMA, Chartres.
- Jean-Claude TABET**, CNRS, Paris.
- Jean-Michel SCHERRMANN**, INSERM / CNRS, Paris.

22^e Colloque Biotechnocentre
Domaine de Seillac
22-23 octobre 2009

Un laboratoire en Région Centre : L'INPREST à l'INRA de Tours

Cette installation aux normes de confinement biologique de niveau 3 est unique en France. Elle enrichit le dispositif expérimental national de l'INRA permettant d'étudier la physiopathologie des processus infectieux et de la réponse immunitaire, comme d'explorer des approches préventives, thérapeutiques ou diagnostiques sur toutes les espèces animales de rente, du bovin aux volailles.

Avec 10 cellules d'hébergement indépendantes, l'INPREST permet d'entretenir simultanément 128 ovins et 24 bovins et 10 agents pathogènes dans des conditions de biosécurité élevées. L'INPREST est dédiée aux recherches sur de multiples maladies animales et zoonotiques dont particulièrement les maladies émergentes ou réémergentes telles que les maladies à prions et la fièvre catarrhale ovine ou d'autres maladies vectorielles. Sa construction a été décidée au moment de la crise de la « vache folle », d'où l'acronyme INPREST pour Installation Nationale Protégée pour la Recherche sur les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles. Sa vocation s'est depuis affirmée pour l'étude de tous les agents infectieux et la réactivité face aux crises de santé publique.

Elle est mise à la disposition de l'ensemble des équipes de recherche et d'enseignement supérieur nationales (INRA, AFSSA, CEA, CNRS, INSERM, Institut Pasteur, Ecoles nationales vétérinaires, Universités ...) comme internationales ou privées.

L'INPREST fait partie d'un ensemble de dispositifs de recherche en infectiologie en Région Centre. Il est intégré dans l'Institut d'Expérimenta-

tion en Infectiologie Animale du Département Santé Animale de l'INRA et dans le réseau européen « Network for animal diseases/infectiology research infrastructures » (NADIR).

UNE TECHNICITE AU SERVICE DE LA SECURITE

◆ Le confinement, le renouvellement d'air, le chauffage et le rafraîchissement sont assurés individuellement pour chaque cellule d'élevage ou d'étude par 18 centrales de traitement d'air indépendantes. Le contrôle informatique permet de faire varier la pression jusqu'à -120 pascals pour assurer une pression décroissante entre cellules et sas contigus et favoriser ainsi l'élimination des agents infectieux.

◆ Un système prototype sécurisé de transfert des aliments entre l'étage de stockage et les cellules d'élevage a été conçu pour distribuer l'aliment depuis le plafond, associant la sécurité à la simplification de gestion des hébergements.

◆ Toutes les traversées des structures en béton (réseaux, transfert de déchets, de matériels, circulation du personnel) sont réalisées au moyen de systèmes étanches et coupe-feu : passe fils, passe déchets, passe échantillons, portes étanches ...

UNE GESTION SECURISEE DES DECHETS

◆ La décontamination par stérilisation des déchets solides à haut risque (classe 3) est assurée par deux autoclaves de 2.5m³ et un autoclave de 0.5m³.

◆ Un digesteur permettra à l'avenir de faciliter cette gestion des déchets solides par l'utilisation de potasse chauffée sous pression.

◆ Le traitement des effluents liquides s'effectue par stérilisation à la vapeur à 134°C à l'aide de deux stérilisateurs de 1800 litres. Les plus contaminés sont traités chimiquement avant ce traitement à chaud.

Le personnel de maintenance contrôle la mise en œuvre effective de toutes les procédures avant la libération des lots décontaminés, assurant une traçabilité totale des paramètres du traitement.



Contact: Bertrand Schwartz — bertrand.schwartz@tours.inra.fr

UNE CONCEPTION RESPECTUEUSE DU BIEN-ÊTRE ANIMAL

Le souci de maintenir les animaux dans un état sanitaire et de bien-être satisfaisants a été constant dans la conception du bâtiment et des équipements, c'est pourquoi les modes de contention traditionnels sont utilisés pour la plupart des animaux : caillebotis, cornadis, logettes, espaces d'exercice conçus dans le respect des normes de densité animale par espèce.

Les conditions d'élevage sont optimisées par la présence d'un éclairage naturel extérieur suffisant et direct dans les zones d'élevage, d'un sol antidérapant et sûr pour les bovins, d'un renouvellement d'air régulé, des tapis en caoutchouc sont utilisés pour le couchage des vaches dans leurs logettes.

Des personnels formés sont présents quotidiennement et assu-

rent la surveillance de l'état des animaux. Ils maîtrisent depuis longtemps, grâce à leur expérience, l'élevage de tels animaux en condition de confinement de niveau 3, la gestion d'agents de classe de risque de biosécurité 1 à 3, et les aspects éthiques et réglementaires liés à de telles études.

L'alimentation est assurée manuellement par les personnels animaliers alors que l'acheminement de l'aliment dans chaque cellule d'élevage est automatisé et sécurisé. L'enlèvement des lisiers est automatisé et assuré par des racleurs électriques à câbles, comme dans les élevages traditionnels.

Les fonctions de traite sont possibles, assurées elles aussi avec des équipements traditionnels, pour les bovins, ovins et caprins.

Nous pouvons donc assurer un maintien à long terme des animaux dans des conditions

proches de celles d'une ferme

pilote, ouvrant la possibilité d'études sur les pathogènes affectant la reproduction ou la lactation chez les petites et grandes espèces d'élevage.



Alliance nationale pour les sciences de la vie

Huit acteurs de la recherche française créent l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des Présidents d'Université (CPU), franchissent un pas majeur dans la coordination des sciences du vivant et de la santé en créant l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Cette alliance s'inscrit dans la politique de réforme du système de recherche voulue par le gouvernement, visant à mieux coordonner le rôle des différents acteurs. Objectif : renforcer la position de la recherche française dans ce secteur par une programmation concertée.

Au 5ème rang mondial de la production scientifique en sciences de la vie et de la santé, la France dispose sans conteste d'une recherche de qualité. Afin de renforcer son positionnement et sa place dans ce domaine au niveau mondial, la France doit se doter d'une réelle capacité de coordination stratégique, scientifique et opérationnelle. C'est pourquoi, conscients des enjeux scientifiques, sanitaires et économiques, ainsi que des attentes de la société, les principaux acteurs institutionnels de ce champ de recherche ont pris l'initiative de regrouper leurs forces autour de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Fruit d'un accord équilibré et sans précédent entre acteurs institutionnels de la recherche, l'Alliance nationale vise à animer

le dialogue, la concertation et en conséquence, la coordination entre les membres fondateurs, tant au niveau de l'analyse stratégique et de la programmation scientifique qu'au niveau de la mise en oeuvre opérationnelle. Pour mener à bien leurs missions de recherche, les organismes et établissements signataires ont défini des objectifs à développer en commun, qu'ils soient scientifiques ou portant sur les relations entre établissements et organismes, la gestion des laboratoires, la valorisation, les infrastructures de recherche, les plateformes technologiques ou la politique de coopération européenne et internationale. La mise en oeuvre de ces objectifs se fera au sein de dix Instituts thématiques multi organismes* (Itmo). Ceux-ci, authentiques fers de lance de la

programmation de la recherche française en sciences du vivant et de la santé, ne seront ni opérateurs, ni agences de moyens. Leur rôle consistera à animer, au sein de leur propre communauté scientifique et de leur champ de recherche, la réflexion stratégique, en associant les scientifiques, quel que soit leur établissement ou organisme de rattachement. L'élaboration conjointe de la programmation scientifique et la coordination des actions sera assurée, au sein de l'Alliance nationale, par un Conseil de coordination comprenant les directeurs (ou leurs représentants) des organismes membres, ainsi que ceux des dix Instituts thématiques multi organismes, et une représentation permanente de la Conférence des Présidents d'Université.

Un nouveau plateau de tests d'activité kinase en Région Centre

Malgré les efforts de prévention et de dépistage et l'augmentation de l'efficacité des traitements, les cancers constituent à ce jour la deuxième cause de mortalité dans l'ensemble des pays développés. Les principaux moyens de traitement contre le cancer sont basés sur la chirurgie, la radiothérapie (afin de tuer les cellules tumorales dont la croissance est rapide), la chimiothérapie (qui consiste à administrer des médicaments visant directement les mécanismes de division des cellules à croissance rapide et donc préférentiellement les cellules cancéreuses), l'hormonothérapie (qui, en bloquant l'effet des hormones, permet de traiter les cancers dont la croissance est liée aux hormones), les « thérapies ciblées ».

Les « thérapies ciblées » sont nées des progrès de la biologie moléculaire et de la recherche médicale dans l'identification de nouvelles cibles spécifiques innovantes et dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition et l'évolution des cancers. Leur but est de traiter plus efficacement les cancers en générant moins d'effets secondaires que la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces « thérapies ciblées » sont basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux et de molécules chimiques dont le design et la synthèse ont été rationalisés.

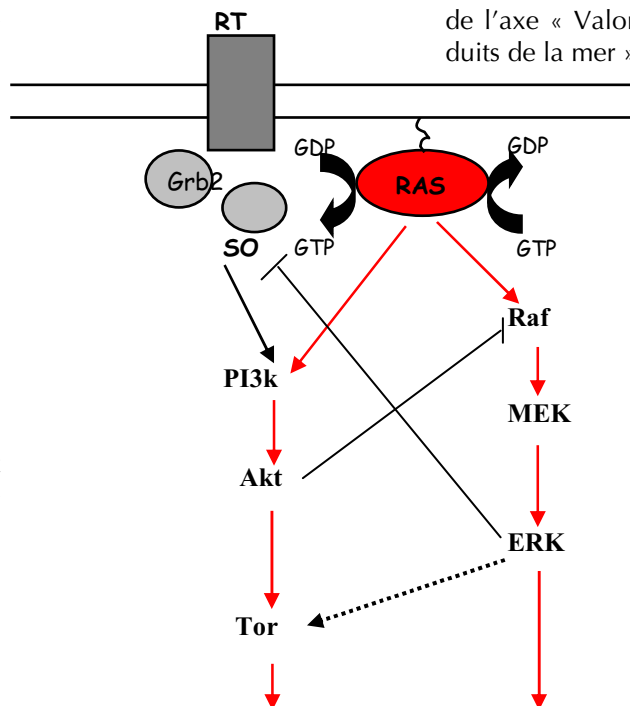
Parmi les protéines ciblées, les kinases sont des enzymes particulièrement importantes car leur dérégulation est à l'origine de nombreuses maladies humaines dont le cancer. En effet, les kinases modifient d'autres protéines en les phosphorylant affectant ainsi leur activité, leur localisation cellulaire ou leurs interactions. C'est pourquoi, les

kinases impliquées dans le développement de cancers sont devenues une des voies majeures d'investigation des « thérapies ciblées ».

Nous venons d'implanter, au CBM (Centre de biophysique moléculaire), à Orléans, un **nouveau plateau technique** de tests de protéines kinases dans le cadre de l'axe « Valorisation des produits de la mer » du Cancéropôle du Grand Ouest (CGO). Nos tests ciblent actuellement deux voies de signalisation cellulaire : les voies **MAP-kinase** et **PI3k-Akt-Tor** (voir schéma) qui sont particulièrement importantes dans la croissance et la prolifération cellulaire et fortement impliquées dans le développement de nombreux cancers. Les tests développés sont des tests *in vitro* sur des kinases isolées et purifiées.

Actuellement, ces tests sont en train d'être mis au point sur les principales kinases isolées et purifiées de la voie (Raf-1, MEK, ERK, PI3K, Akt et Tor) et sont basés sur des mesures de radioactivité et de fluorescence, les plus sensibles et les plus fiables en routine à l'heure actuelle. Ils seront bientôt accessibles à l'ensemble des équipes de chimistes de l'axe « Valorisation des produits de la mer » du CGO, qui, à partir d'inhibiteurs synthétiques et naturels (marins) déjà connus de ces kinases, conçoivent rationnellement et synthétisent des molécules potentiellement plus efficaces.

Ce plateau, développé par les équipes d'Hélène Bénédicti et Françoise Schoentgen avec le soutien du Cancéropôle Grand-Ouest et de la Région Centre est un nouveau maillon structurant de l'axe « Valorisation des produits de la mer » du CGO.



Croissance et prolifération cellulaire, angiogénèse, survie

Schéma des deux voies de signalisation MAPK et PI3k-Akt-Tor

Il vient compléter et renforcer les autres plateformes déjà fonctionnelles de l'axe : a) celle Laurent Meijer, à Roscoff qui développe des tests d'activités d'autres kinases appartenant au cycle cellulaire, b) la

plateforme automatisée *in vitro* de Rennes, développée par Christiane Guillouzo, qui évalue l'activité des drogues sur des cellules vivantes, c) la plateforme *in vivo* de Nantes, développée par Jean-Yves Douillard et Séve-

rine Marionnaud, qui utilise des modèles de souris xéno-greffées dans le but de pouvoir évaluer aisément un éventuel transfert vers la clinique.

Contact: Hélène Bénédicti
Helene.benedetti@cnsr-orleans.fr

Faisons connaissance avec nos voisins (suite)

Après une présentation de la recherche à l'Université de Poitiers (Lettre d'Information Biotechnocentre N° 51) observons ce qui se passe à l'Ouest de notre Région:

La recherche académique à l'Université d' ANGERS

Jeune (création 1971), pluridisciplinaire, et de taille moyenne (16 000 étudiants), l'Université d'Angers vient d'enregistrer des résultats démontrant **une progression significative de sa recherche** aux niveaux quantitatif et qualitatif.

En synergie avec le tissu socio-économique régional, **quelques axes forts** ont été retenus :

- matériau, chimie fine
- santé
- végétal (en partenariat avec l'INRA et l'Institut National d'Horticulture)
- mathématiques et informatique
- sciences de l'ingénieur
- environnement

Ainsi, l'Université d'Angers dispose aujourd'hui de **32 équipes labellisées** dont 16 associées aux organismes de recherche.

Dans le champ de compétences de Biotechnocentre il est intéressant de lister successivement les 10 équipes suivantes liées à un organisme de recherche :

- INSERM: UMR-S 564 Cytokines: structure, signalisation et prolifération tumorale (H. Gascan)
- INSERM: UMR-S 601 (Nantes) Centre régional de recherche sur le cancer (E. Gamelin)
- INSERM: UMR-S 646 Ingénierie de la vectorisation particulaire (J.P. Benoît)
- INSERM: UMR-S 694 Mitochondrie : régulations et pathologie (Y.Malthiery)
- INSERM: UMR-S 922 Remodelage osseux et biomatériaux (D.Chappard)
- INSERM: UMR-S 771 Biologie neurovasculaire intégrée (D. Henrion)
- INRA : UMR-A 77 Pathologie végétale (C. Manceau)
- INRA : UMR-A 462 Sciences agronomiques appliquées à l'horticulture (V.Guérin)
- INRA : UMR-A1191 Physiologie moléculaire des semences (O.Leprince)
- INRA : UMR-A 1259 Génétique et horticulture (E.Chevreau)

Ainsi que la problématique de 6 équipes d'accueil (UPRES EA) :

- n°142 Groupe d'étude des interactions hôte-parasite (J.P. Bouchara)
- n° 3143 Laboratoire de neurobiologie et transgénése (J. Eyer)
- n°3859 Hémodynamique, fibrose et invasité tumorales hépatiques (R. Cales)
- n° 3860 Protection myocardique et remodelage du myocarde (A. Furber)
- n°921 Substances d'origine naturelles et analogues structuraux (P. Richomme)
- n°2647 Neurophysiologie : récepteurs et canaux ioniques membranaires(B. Lapiéd)

Toutes ces équipes peuvent s'appuyer sur 4 Services communs (PPF) :

- Plateforme d'ingénierie et analyses moléculaires (P. Richomme)
- Service commun animalerie hospitalo-universitaire (R. Asfar)
- Service commun d'imageries et analyses microscopiques (M.F. Basle)
- Service commun de cytométrie et d'analyse nucléotidique (S. Chevalier)

Voilà donc sur notre flanc ouest une « task force » non négligeable à une heure de route de Tours ! Formons le vœu que les communications se développent dans les deux sens, d'Orléans à Angers le long de l'axe ligérien, oh combien structurant !

L'énigme des polydnavirus résolue par une équipe de l'IRBI de Tours :

Les guêpes de la famille des Braconidés pondent leurs œufs dans des chenilles qui constituent l'alimentation des larves issues de ces œufs. Pourtant ces chenilles sont pourvues d'un système de défense qui encapsule les corps étrangers et devraient représenter un milieu hostile aux larves. En réalité elles ne le sont pas car au moment de la ponte les guêpes injectent des particules virales fabriquées dans leurs ovaires. Celles-ci pénètrent dans les cellules de la chenille et y induisent une immunosuppression assurant ainsi la bonne croissance des larves.

Ces particules virales sont des polydnavirus capables d'infecter de nombreux types cellulaires différents sans toutefois pouvoir s'y répliquer. Leur génome, constitué de plusieurs ADN circulaires de taille variable, a été séquencé en 2004 par une équipe de l'IRBI en collaboration avec le génopôle

d'Evry. A l'époque, les chercheurs avaient été fortement surpris par la présence presque exclusive de gènes de virulence et l'absence quasi-totale de gènes codant les protéines répliquatives et structurales du virus.

Cette même équipe vient d'en trouver l'explication : les gènes « manquants » se trouvent dans les chromosomes des guêpes. En effet, plus de vingt gènes différents codant des protéines répliquatives et structurales sont exprimés dans les ovaires de la guêpe mais ce sont des gènes caractéristiques des nudivirus. En outre, ces gènes sont conservés dans différentes familles de guêpes parasitoïdes. Ceci permet aux chercheurs de conclure que l'ancêtre des guêpes braconidés a sans doute intégré dans son propre génome, le génome d'un nudivirus. Ces gènes, exprimés dans les ovaires, permettent de fabriquer les particules virales qui

seront déposées en même temps que l'œuf dans la chenille du lépidoptère parasitée. Il y a environ 100 millions d'années, les guêpes ont donc « domestiqué » un virus pour en faire un vecteur de transfert de gènes essentiels à la réussite du parasitisme de l'hôte lépidoptère, un bel exemple de thérapie génique !



Guêpe pondant dans une chenille (photo IRBI)

QUEST-genopole® devient Biogenouest

Biogenouest® est le réseau des plates-formes en sciences du vivant du Grand Ouest. Issu d'un programme stratégique pour l'enseignement supérieur, la recherche et le développement économique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire, ce réseau fédère plus de 50 unités de recherche (soit quelque 2000 personnes dont environ 800 chercheurs et enseignants chercheurs) dans les domaines de la Mer, l'Agro, la Santé et la Bioinformatique. Dans une logique de complémentarité et de mutualisation interrégionale, Biogenouest coordonne 15 plates-formes technologiques. L'objectif est de

participer collectivement à l'évolution technologique, de dynamiser et structurer la recherche, la formation et le développement économique pour renforcer l'excellence scientifique du Grand Ouest.

L'originalité de Biogenouest réside dans le domaine Mer avec, d'une part, la coordination jusque fin 2008 du Réseau d'Excellence « Marine Genomics Europe » et l'inscription récente sur la feuille de route d'ESFRI du projet « European Molecular Biological Resource Centre » (EMBRC) qui s'inscrit dans la dynamique de MGE, et d'autre part, l'implication de certaines équipes dans l'axe

à valorisation des produits de la mer du Cancépôle Grand Ouest. Biogenouest encourage les coopérations entre les entreprises de biotechnologie et ses plates-formes technologiques. Ces dernières s'engagent dans une démarche qualité et plusieurs d'entre elles ont déjà obtenu la certification ISO 9001:2000 de leur système de management de la qualité. Biogenouest est soutenu par les Régions Bretagne et Pays de la Loire, le Ministère de la Recherche et l'Union Européenne. Le réseau s'est engagé dans une démarche d'ouverture aux régions Centre et Poitou-Charentes.

Plus d'infos sur <http://www.biogenouest.org>

Une maladie génétique infectieuse ?

La maladie de Huntington est une maladie génétique héréditaire qui se traduit par une dégénérescence neuronale. Elle est provoquée par une altération dans la séquence du gène qui code pour la protéine huntingtine. Lorsque la maladie est déclarée, la protéine huntingtine forme des agrégats qui entravent ses fonctions normales et qui sont étroitement liés à une dégénérescence.

Des chercheurs du Laboratoire d'enzymologie et biochimie structurale du CNRS à Gif, en

collaboration avec l'Université de Stanford, ont montré (Nature cell biology, février 2009) que les cellules dans lesquelles s'étaient développées des agrégations de huntingtine libèrent des agrégats qui se propagent aux cellules saines dans lesquelles la forme normale de la huntingtine vient s'agréger, ce qui provoque la maladie. Ces agrégats de huntingtine persistent à travers plusieurs générations dans les cellules exprimant la huntingtine normale et qui ont été exposées transitoire-

ment aux agrégats associés à la maladie.

La forme de la protéine huntingtine normale peut donc acquérir une forme anormale sans que le gène qui la code soit modifié. Des agrégats de huntingtine, caractéristiques de la maladie de Huntington, sont capables d'induire l'agrégation de la forme normale de la protéine. Cette contamination de proche en proche est similaire au développement des maladies à prions.

Une protéine virale provoquant le cancer peut être rendue anti-cancéreuse par une simple mutation

Des chercheurs de l'Université de Strasbourg (équipe Oncoprotéines de l'Institut Gilbert Laustriat) ont découvert qu'une mutation particulière peut transformer l'oncoprotéine E6, un facteur de multiplication des cellules de cancer du col de l'utérus, en un facteur suppresseur de la tumeur.

La cause majeure du cancer du

col de l'utérus est l'infection par certaines souches de virus du papillome humain (HPV). Ce virus produit deux oncoprotéines, E6 et E7, qui sont les principaux facteurs responsables de la prolifération des cellules des tumeurs du col de l'utérus. L'analyse de la structure tridimensionnelle atomique de E6 a permis de concevoir et

d'étudier des mutations intéressantes. La mutation décrite (Ristriani et al, Oncogene advance, 17/11/08), extrêmement minime, a suffi à transformer E6, facteur viral létal, favorisant le cancer, en son contraire, c'est à dire un facteur potentiellement bénéfique, capable d'arrêter la multiplication du cancer.

Cancer du pancréas : une piste ?

La société biopharmaceutique Innate Pharma annonce l'entrée en validation pré-clinique d'un nouveau candidat-médicament : IPH 4201, un anticorps monoclonal issu de la recherche académique. Cette molécule cible un antigène spécifique, la protéine FAPP, isoforme glycosylée de l'en-

zyme pancréatique BSDL, exprimée à la surface des cellules cancéreuses. L'anticorps en cours de développement induit l'apoptose des cellules exprimant l'antigène.

Le cancer du pancréas, du fait de l'absence de symptômes précoces, est diagnostiqué tardivement dans 90% des cas. Le

taux de survie est actuellement de 20% à un an et de 5% à 5 ans.

Basée à Marseille, Innate Pharma S.A. compte 88 collaborateurs et collabore avec l'INSERM et l'Université de la Méditerranée.

Nouveau test moléculaire pour améliorer le diagnostique du cancer de la prostate

La société Gen-Probe (San Diego / 1000 personnes), leader mondial pour le développement de test d'amplification d'acides nucléiques, annonce la mise sur le marché d'un pre-

mier test moléculaire sur urine, spécifique du cancer de la prostate. Le test PROGENSA PCA3 quantifie l'expression du PCA3 ARNm dans un échantillon d'urine du patient. Il sem-

ble plus précis que le dosage classique du PSA (Prostate Specific Antigen) pour prévoir une biopsie positive.

Et si Darwin revenait...Comment ses projets pourraient-ils être évalués ?

En 1859, le naturaliste britannique Charles Robert Darwin (1809-1882) a publié son livre sur l'origine des espèces, dans lequel il exposait sa théorie de l'évolution par la sélection naturelle, sur la base des observations de la variation des espèces réalisées au cours de ses cinq ans de

voyage à bord du HMS Beagle. « L'origine des espèces » est aujourd'hui reconnu comme l'un des livres les plus influents dans l'histoire de l'humanité. La théorie de l'évolution a été largement acceptée et est devenue le fondement de la biologie moderne. Comme le biologiste

évolutionniste russe Theodosius Dobzhansky (1900-1975) l'a écrit: « Rien dans la biologie n'a de sens, sauf à la lumière de l'évolution ».

Voici la réponse au second degré d'un comité / ad hoc / suite à une demande de financement de ses projets.

Cher Dr Darwin,

Je vous fais part de notre perplexité concernant votre demande de financement consécutive à l'appel d'offre blanc de notre organisme. Nous l'avons soumise à un groupe de 3 experts, membres de notre panel et sélectionnés comme vous le savez uniquement sur des critères de reconnaissance internationale et d'excellence scientifique. Leur indépendance est garantie par le fait qu'ils n'ont pas publié avec vous au cours des 10 dernières années.

Bien que votre projet s'écarte radicalement des autres projets de recherche qui ont une fâcheuse tendance à n'être qu'une simple reprise d'anciens projets sans caractère réellement novateur, je crains malheureusement que votre demande de financement ne soit rejetée.

Voici résumés les commentaires des experts : ils comportent des remarques utiles au cas où vous décideriez de soumettre à nouveau votre projet.

Commentaires du premier expert

Elle/il est d'avis que ce projet est un «exercice pour le moins étrange et bizarre ». Il / elle note que l'idée de décrire, de cataloguer les différentes espèces de régions éloignées dans des îles lointaines de l'hémisphère sud est entièrement injustifiée: "il y a de nombreuses espèces très mal étudiées à une distance de marche du laboratoire de ce chercheur dont l'analyse serait tout aussi précieuse», a-t-elle / a-t-il ajouté. En outre, puisque d'autres chercheurs ont déjà catalogué la flore et la faune dans d'autres endroits du monde, le caractère de votre proposition n'est absolument pas novateur. Il/elle vous conseille d'analyser attentivement la littérature existante sur la biodiversité. Le rapport exprime également d'autres réserves liées au coût du voyage et au manque de qualifications scientifiques de vos collaborateurs. De plus Elle/il n'est pas convaincu(e) par votre maigre liste de publications de ces 4 dernières années. Celle-ci ne permet pas de prévoir une forte probabilité de succès pour votre projet.

Commentaires du deuxième expert

Bien que le principal critère d'attribution des subventions soit l'excellence scientifique, la société

d'aujourd'hui nous impose aussi d'examiner le coût total du projet et ses retombées sociétales. En particulier, Elle/il se pose plusieurs questions : pourquoi un si grand bateau ? combien de membres d'équipages ? quel est le budget prévu pour la nourriture ? Il faut absolument avoir une évaluation et une justification du budget pour donner un avis sur le projet. Comme la valeur scientifique du projet ne permet pas de compenser cette omission, ce deuxième expert est également négatif.

Commentaires du troisième expert

Elle/il est particulièrement préoccupé(e) par l'absence d'une hypothèse clairement formulée pour guider l'énorme travail de recherche que vous proposez. Vous pourriez finir par perdre votre temps et notre argent dans une série d'observations correspondant à un exercice de type « pêche à la ligne ». Dans un autre commentaire, Elle/il vous reproche votre approche descriptive, ce qui laisse la tâche d'expliquer le « comment » à d'autres chercheurs. Il/elle signale que toute publication résultant de votre travail sera inévitablement acceptable seulement des revues très spécialisées à faible facteur d'impact, et même pire, pourrait être publiée à compte d'auteur et en tant que monographie. Comme notre agence est jugée par la qualité du travail que nous soutenons, elle-même mesurée par le facteur d'impact moyen des publications réalisées grâce à notre financement, vous comprendrez que ce commentaire s'avère pour nous le plus négatif.

Nous sommes conscients que lorsque vous lirez le texte intégral des rapports des experts vous trouverez des phrases qui pourraient vous amener à croire que le financement était possible et que notre rejet est sévère. En fin de compte, les experts se sont posé la question du futur impact scientifique réel de vos travaux ; vos résultats pourraient-ils être considérés dans une centaine d'années comme des éléments importants de la Connaissance ? Leur réponse a été malheureusement claire et unanime : non. Je suis donc très désolé d'avoir à vous décevoir, à cette occasion.

Cordialement

Source: *EMBO reports* 10,1,1 (2009)

Comment les plantes acquièrent-elles leur forme ?

Une équipe interdisciplinaire de chercheurs français, américains et suédois (Hamant et al, Science, 12/12/08) vient de mettre en lumière un mécanisme fondamental de la morphogénèse des plantes.

Ils ont montré que les forces physiques générées par des tissus en croissance déterminent l'orientation du cytosquelette des cellules. Celui-ci, à son tour, contrôle la forme des cellules et détermine en grande partie celle de la plante.

Le modèle étudié est le méristème d'Arabidopsis. Les différentes vitesses de croissance des cellules dans le méristème créent des champs de force

dans les tissus. Les chercheurs ont montré que les microtubules s'orientent parallèlement aux directions des forces. Or, il est admis que les microtubules contrôlent le dépôt orienté des fibrilles de cellulose dans la paroi cellulaire, donnant ainsi aux cellules, rigidité et axe de croissance préférentiel.

Ces travaux s'inscrivent dans un changement de paradigme en cours dans la biologie du développement, le développement embryonnaire ne serait pas un processus sous le contrôle strict de la génétique, mais un processus à plusieurs niveaux qui interagissent entre eux.

Biocarburants

Les biocarburants de première génération, considérés il y a peu comme une solution pour résoudre les problèmes énergétiques, sont aujourd'hui remis en cause. En revanche il semble que les biocarburants dits de seconde génération, issus de plantes ligneuses soient plus à même de préserver l'environnement et la production alimentaire. C'est à partir de la transformation de la cellulose, ou saccharification que l'on peut obtenir de l'éthanol.

Le programme de recherche européen ENERGY-POPLAR (Enhancing Poplar Traits for Energy Applications) a été lancé l'an dernier et a pour but de produire des peupliers bioénergétiques contenant une proportion plus grande de cellulose. Par ailleurs, en France, un accord industriel entre Protéus et Syngenta va déboucher sur le développement de nouvelles enzymes à fort potentiel pour la production de biocarburants.

Une levure pour l'étude de maladies neurodégénératives

Une équipe de l'Institut Pasteur associée au CNRS vient de démontrer (Embo Journal, 5/02/09) qu'une levure peut être utilisée comme modèle cellulaire d'une atteinte neurovégétative rare et sévère affectant les adolescents. Dans l'ataxie spinocérébelleuse SCAN 1, on observe la mort progressive de cellules qui ne se divisent pas, en particulier les neurones du cervelet.

Grâce à une souche de Schizosaccharomyces pombe mutée dans le gène homologue à celui qui est affecté chez les patients atteints de cette maladie, les scientifiques ont pu mettre en évidence la similitude des « symptômes ». Les levures déficientes pour ce gène programment leur propre mort quand elles ne se divisent pas, comme les cellules nerveuses des malades.

En Sciences de la Vie et de la Santé

Université d'Orléans

Novembre 08

Isidore DECOSTAIRE

Ligation chimique sur support solide : vers la préparation d'analogues de la glycoprotéine MUC1
Directeur de thèse : A. DELMAS

Abdellatif TIKAD

Développement de nouvelles pyrido[3,2-d]pyrimidines polyfonctionnalisées. Application à la synthèse d'inhibiteurs de CDKs
Directeur de thèse : S. ROUTIER

Matthieu JEANTY

Conception de Ligands Mixtes Mélatoninergiques et Sérotoninergiques à Structure Naphtalénique et Azaindolique
Directeur de thèse : G. GUILLAUMET

Virginie LIAUTARD

Conception et synthèse d'imino-C-galactoeuranosides comme inhibiteurs de la biosynthèse des galactanes mycobactériens.
Directeur de thèse : O. MARTIN

décembre 2008

Elise CLAVEAU

Synthèse et réactivité de 4H-[1,4]-oxazines.

Directeur de thèse : G. COUDERT

André-Guilhem CALAS

Neurotoxicité du principe actif d'un herbicide à large spectre, le glufosinate d'ammonium, chez la Souris
Directeur de thèse : J. PICHON

Fanny NOURY

Étude in vivo de la dégénérescence discale par IRM à 9,4 T: application à la validation de méthodes de réparation discale chez le lapin
Directeur de thèse : J. C. BELOEIL

Coralie NYFFENEGGER

Synthèse de tricycles énergétiques : nouvelles structures azahétérocycliques condensées.

Directeur de thèse : G. GUILLAUMET

Brice-Loïc RENARD

Développement de nouvelles sondes oligonucléotidiques fluorescentes pour l'analyse des acides nucléiques.

Directeur de thèse : U. ASSELINE

Amaury GRIFFON DU BELLAY

Synthèse de ligands des récepteurs de l'Urotensine II et des récepteurs de la Mélatonine. Composés à noyau pyrido[2,3-d]pyrimidine ou imidazo[1,2-a]pyridine.

Directeur de thèse : G. GUILLAUMET

Marie Lorin - Lecoeur

Intérêt du détecteur à dichroïsme circulaire en chromatographie liquide et du détecteur conductimétrique à couplage capacitif en électrophorèse capillaire pour l'analyse de molécules chirales Applications aux composés pharmaceutiques et aux pesticides

Directeur de thèse : P. MORIN

Sonia MAZIER

Effet d'une boucle interne asymétrique sur la flexibilité de la tige-boucle SL1 de l'ARN génomique de VIH-1 : une étude par simulation de dynamique moléculaire

Directeur de thèse : D. GENEST

janvier 2009**Marie-Véronique GENTIL**

Contrôle épigénétique du risque de montaison chez une plante de grande culture : la betterave sucrière. Mise au point d'une stratégie de caractérisation d'épiallèles associés à la sensibilité à la montaison en vue de l'élaboration d'un test de sélection.

Directeurs de thèse : D. HAGEGE ; S. MAURY

Eric LESPESSAILLES

Effets sur le tissu osseux (microarchitecture, densitométrie, biomécanique et remodelage) et sur le métabolisme lipidique de l'acide zolé-dronique et de l'exercice physique chez la rate ovariectomisée.

Directeur de thèse : D. COURTEIX

mars 2009**Ludovic BONHOMME**

Protéome foliaire et efficacité d'utilisation de l'eau chez le peuplier

Directeur de thèse : F. BRIGNOLAS

Matthieu FISICHELLA

Biocompatibilité et trafic intracellulaire de nanoparticules de silice mésoporeuse.

Directeurs de thèse : T. HEVOR ; M.L. SABOUNGI

Université de Tours**Octobre 2008****Davide DAYDE**

Imagerie quantitative de bioluminescence appliquée à un modèle murin de lymphome exprimant le CD20 humain : analyses de l'influence du volume tumoral sur la réponse au rituximab, et de l'effet thérapeutique de neutrons et de nanoparticules chargées.

Directeur de thèse: P. BARDOS

Nicolas DESBUARDS

Etude des effets de l'induction de l'hème oxygénase-1 sur la prévention de la thrombose artérielle et la progression de l'insuffisance rénale chronique chez le rat.

Directeur de thèse: J6M. HALIMI

Rachel GUITON

Toxoplasma gondii et réponse immunitaire protectrice :

► Effecteurs de protection lors d'une vaccination par des cellules dendritiques

► Voies de signalisation activées par T.Condii

Directeur de thèse: I. DIMIER-POISSON

Truong TRAN

Mécanismes d'interaction cellules-microbulles et ultrasons.

Directeur de thèse: A. BOUAKAZ

Karen MOURIEC

Influence de l'oestradiol sur la neurogénèse chez le poisson zèbre.

Directeur de thèse: A. DUITTOZ

Mélanie CORTES

Rôle des protéines Ibe A et Ibe T dans les propriétés d'adhésion de la souche d'Escherichia coli pathogène aviaire BEN2908.

Directeur de thèse: M. MOULIN-SCHOULEUR

Alexandre SURGET

Etude de l'implication fonctionnelle de la neurogénèse hippocampique dans la pathophysiologie et le traitement de la dépression.

Directeur de thèse: C. BELZUNG

Virginie THIBAUT

Une nouvelle classe de séquences d'ADN mobile chez mycobacterium avium ssp.paratuberculosis : utilisation pour le typage moléculaire et l'analyse fine de la régulation génétique.

Directeur de thèse: F. BIET

Aurélien BODIN

Modulation du comportement de recherche de l'hôte chez les insectes hématophages: importance des facteurs endogènes.

Directeur de thèse: C. LAZZARI

Novembre 2008**Delphine FAUGARET**

Effet de l'acide mycophénolique sur les voies de signalisation activées par des agents pro-inflammatoires dans la cellule dendritique humaine.

Directeur de thèse: Y. LEBRANCHU

Agnès MAILLET

Effet thérapeutique du cetuximab administré par aérosol dans un modèle animal de tumeur broncho-pulmonaire.

Directeur de thèse: E. LEMARIE

Christine CHABROLLE

Effet thérapeutique du cetuximab administré par aérosol dans un modèle animal de tumeur broncho-pulmonaire.

Directeur de thèse: J. DUPONT

Manuel DEBBA-PAVARD

Activité télomérase et expression des gènes viraux : critères potentiels de protection vaccinale dans le cas de la maladie de marek.

Directeur de thèse: G. DAMBRINE

Sophie VIBET

Augmentation de la sensibilité des cellules tumorales mammaires aux agents anticancéreux par les acides gras polyinsaturés n-3 : rôle du statut oxydant et de la vascularisation tumorale.

Directeur de thèse: J. GORE

Jinane KASSEM

L'exposition à une inflammation anténatale sensibilise le cerveau immature à une lésion excitotoxique postnatale.

Directeur de thèse: E. SALIBA

Nadia HERNANDEZ

La Perception des visages et des expressions émotionnelles dans la pathologie autistique: Approche comportementale et fonctionnelle.

Directeur de thèse: J. MARTINEAU

Décembre 08**Céline SERBIELLE**

Rôle et évolution de facteurs de virulence impliqués dans une interaction hôte-parasitoïde.

Directeur de thèse: J-M. DREZEN

Kevin BARANGER

Développement d'une stratégie thérapeutique anti-inflammatoire en pathologie pulmonaire basée sur l'administration d'anti-protéases.

Directeur de thèse: T. MOREAU

Marianne MAQUART

Etude de la biodiversité des Brucella isolées de mammifères marins.

Directeur de thèse: M. ZYGMUNT

Denis PARENTHOINE

Influence des propriétés de céramiques piézoélectriques sur des mesures ultrasonores non-linéaires.

Directeur de thèse: M-L. TRAN HUU HUE

Aurore THELIE

Gènes préférentiellement exprimés dans l'ovocyte bovin : régulation des transcrits au cours de la maturation ovocytaire et du développement embryonnaire pré-implantatoire.

Directeur de thèse: P. MERMILLOD

Sandra PALLUAU REGINA

Expression du facteur tissulaire dans le cancer bronchique non à petites cellules : Relation avec l'angiogénèse tumorale et les mutations des gènes K-RAS, p53, PTEN ET LKB1.

Directeur de thèse: Y. GRUEL

Benoit GUYONNET

Recherche et identification des gènes différemment exprimés dans l'épididyme par une approche transcriptomique . Variations d'expression de ces gènes en relation avec la fertilité.

Directeur de thèse: J-L. GATTI

Yannig BOURREAU

Les comportements répétitifs et restreints dans l'autisme : construction et validation d'une échelle d'évaluation.

Directeur de thèse: C. BARTHELEMY

Rodolphe KORICHI

Cosmétique plaisir et bien-être : approche psychologique, ethologique et physiologique de la modulation des processus hédoniques impliqués dans la situation de maquillage.

Directeur de thèse: A. AUBERT

Dorsaf HEDHLI

Etude de l'effet prophylactique, propriétés immunogènes et effet adjuvant, de la profiline des apicomplexes contre la toxoplas-mose chronique en modèle murin.

Directeur de thèse: M-N. MEVELEC

Janvier 09**Denis MULLEMAN**

Variabilité de réponse aux anti TNF-APHA dans les rhumatismes inflammatoires : apport des marqueurs biologiques et l'imagerie.

Directeur de thèse: P. GOUPILLE

Manuela LEMOINE

La réaction acrosomique du spermatozoïde chez le coq.

Directeur de thèse: E. BLESBOIS

Solène GAHAGNON

Etude in vivo du comportement mécanique du derme par une méthode élastographique haute résolution : applications à l'exploration d'anomalies du tissu élastique (syndrome de marfan)

Directeur de thèse: F. OSSANT

Février 09**Caroline PILON**

Analyse de la réponse allogénique chez le porc : orientation de la réponse lymphocytaire T effectrice par les cellules dendritiques et étude de la régularisation de la réponse immune.

Directeur de thèse: C. BARON

Guillaume GAUD

Impact d'un inhibiteur de protéases à serine, le TFPI-2 sur le microenvironnement tumoral pulmonaire.

Directeur de thèse: P. REVERDIAU

Avril 09**Samia BENSAID**

Etude de la sensibilité différentielle de l'hypothalamus à l'oestradiol pour induire le pic préovulatoire de LH et le comportement sexuel : comparaison entre Brebis Ile de France et Romanov.

Directeur de thèse: A. CARATY

Irwan FILOUX

Conception et développement de transducteurs ultrasonores haute fréquence pour l'imagerie médicale.

Directeur de thèse: M. LETHIECQ

Prisca FEUERSTEIN

Etude du profil d'expression de gènes exprimés dans les cellules de cumulus en fonction de la qualité ovocytaire, chez l'humain.

Directeur de thèse: D. ROYERE

Mai 09**Gwenaëlle CRENES**

Caractérisation des sites d'insertion du transposon marinier Mos 1.

Directeur de thèse: Y. BIGOT

www.biotechnocentre.fr

Votre Région et Vous ...

... c'est Biotechnocentre

Biotechnocentre (*alias* les Biosciences en Région Centre) est une association qui rassemble les acteurs - tant du secteur public que du secteur privé - travaillant en Région Centre dans les domaines des Sciences de la Vie et de la Santé

L'Association a pour objectifs de :

- De constituer une vitrine des Biosciences de la Région Centre,
- De favoriser les contacts entre les scientifiques des laboratoires universitaires, des organismes de recherche : CNRS, INRA, Inserm, Hôpitaux et les scientifiques des entreprises industrielles,
- De contribuer à la formation des jeunes et à la diffusion de l'information scientifique et technique en organisant un colloque annuel de deux jours et en diffusant une lettre d'information
- De créer des synergies en tirant partie des potentiels intellectuel et matériel des Biosciences en Région Centre.

Vous pouvez devenir membre actif en cotisant annuellement:

■ **30 € membres actifs** (chercheurs, enseignants, industriels)

■ **20 € étudiants**

Par chèque bancaire à l'ordre de BIOTECHNOCENTRE,
à envoyer à Daniel Locker, CBM-CNRS, 45 071 ORLEANS
Tél : 02.38.25.55.82 - locker@cnrs-orleans.fr