



- Editorial du Président 2
- Laboratoires en Région Centre:
 - *Plasticité génomique, Biodiversité, Antibiorésistance* 3
 - *Approches non virales pour la thérapie génique* 5
- Fiche technique:
 - *L'imagerie in vivo par fluorescence* 6
- Brèves biotechnologiques :
 - *Une équipe de l'INRA de Tours récompensée* 7
 - *Appel à projet de la région centre* 8
 - *Le séquençage du génome humain pour le prix d'une voiture !* 9
 - *SOLEIL : inauguration de la ligne DISCO* 10
 - *Les axes de recherche du cancéropôle Grand Ouest revisités* 11
 - *Polepharma: cluster de production pharmaceutique interrégional* 13
 - *Biotec centre: R&D et innovation en région centre* 14
 - *Un virus inattendu: le nouveau virus pandémie influenza A* 14
 - *Prix Lasker 2009: en recherche médicale fondamentale et en médecine clinique* 15

SOMMAIRE

Le 22ème colloque de Biotechnocentre se tiendra les 22 et 23 octobre 2009 au domaine de Seillac.

Cette année encore, le programme fait appel à des intervenants d'excellence, c'est le rendez-vous de la Recherche et de l'Innovation. De l'avis des participants extérieurs, cette manifestation scientifique est unique. Les thèmes retenus couvriront les thématiques actuelles et futures de la Recherche en Biologie Santé et Mieux Etre. Une orientation volontaire pour motiver les jeunes à rejoindre les domaines de la science et de l'innovation sera faite. Dans un contexte socio-économique difficile pour entreprendre des projets de recherche ou une carrière en ce domaine, nous devons leur montrer notre motivation et notre conviction. Il faut leur transmettre notre force de créativité car l'innovation est partout et elle est source de dynamisme et enthousiasme. Nous attribuerons une récompense, sous forme d'un prix conséquent, à la meilleure présentation des travaux de recherche d'un des thésards. Ne manquez pas de consulter les affiches, sources d'échanges fructueux et de collaborations scientifiques entre équipes pluridisciplinaires. Le contact informel que permet ce colloque doit faciliter l'induction de collaborations et séjours en entreprises pour les jeunes thésards en recherche d'emploi

Au cours du colloque seront présentés les résultats des projets retenus et financés par la Région Centre en 2007, nous listerons tous les projets retenus et financés par la Région Centre pour ce qui concernent les appels 2008/2009.

Je tiens à remercier tous ceux qui permettent l'organisation de cette manifestation et en particulier le Conseil Régional de la Région Centre qui a maintenu son soutien financier indispensable à la tenue de ce colloque. Comme l'année dernière, nous avons recherché des ressources de financement extérieur et au-delà des sociétés pharmaceutiques qui nous ont toujours été fidèles, non seulement les sociétés de cosmétiques de la Région nous ont apporté leur concours, mais également un certain nombre de partenaires dont les banques et des petites PME innovantes.

Nous comptons sur vous pour assurer le succès de ce 22^e colloque et démontrer clairement le dynamisme de la recherche dans notre Région Centre, pôle de la cosmétique, du mieux être et de la santé.

Bon colloque Biotechnocentre 2009.

Norbert Bromet
Président Biotechnocentre

Plasticité génomique, Biodiversité, Antibiorésistance

L'analyse moléculaire des agents pathogènes permet d'appréhender leur diversité génétique et leur potentiel évolutif, donc de mieux caractériser les dangers qui sont liés à leur présence. Cette caractérisation moléculaire est facilitée par la connaissance des génomes complets de nombreux agents pathogènes de référence. Les recherches menées dans l'Unité de Recherche en Infectiologie Animale et Santé Publique de l'INRA à Nouzilly portent sur la connaissance et le contrôle des agents pathogènes et des infections animales considérés prioritaires du fait de : i) leur impact économique sur la production des animaux de rente, ii) leur conséquence sur la santé publique et sur l'environnement. Les laboratoires de recherche regroupent une soixantaine de chercheurs et ingénieurs titulaires dans toutes les principales disciplines de l'infectiologie animale, à savoir la bactériologie, la virologie, la parasitologie et l'immunologie. Dans l'équipe Plasticité Génomique, Biodiversité, Antibiorésistance, nos travaux se concentrent sur la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* et la biodiversité des *Brucella*.

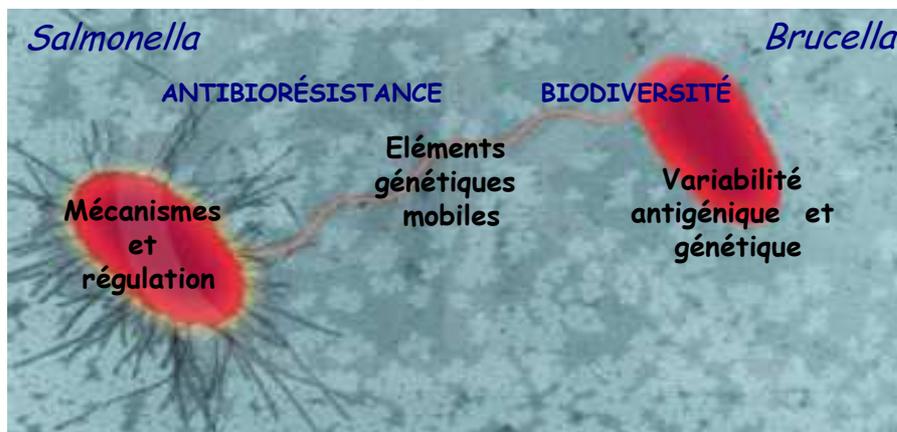
Actuellement, la résistance aux antibiotiques est un problème majeur en santé pu-

blique qui devient de plus en plus inquiétant, notamment avec l'accroissement de la multirésistance des bactéries pathogènes humaines et animales, ainsi que l'émergence rapide de nouvelles résistances à des antibiotiques récents. Nos objectifs sont de caractériser les mécanismes et d'étudier les supports génétiques de la résistance aux principales molécules récemment introduites en thérapeutique anti-infectieuse. Notre modèle d'étude est la bactérie du genre *Salmonella* qui est un agent pathogène zoonotique majeur dans les toxi-infections bactériennes d'origine alimentaire.

Au cours des années 1985-1995, des souches épidémiques *Salmonella enterica* Typhimurium DT104 résistantes à cinq familles d'antibiotiques (β -lactamines, phénicolés, streptomycine, sulfamides et tétracyclines) ont diffusé dans le monde. Nous avons mis en évidence et caractérisé les gènes de résistance portés par un intégron complexe de classe 1 dans un îlot génomique appelé *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1). SGI1 est un élément intégratif mobilisable conduisant à de possibles transferts horizontaux des gènes de résistance aux antibiotiques. D'autre part, des réarrangements génétiques (délétion, insertion,

inversion, remplacement de cassettes de résistance) conduisent à des phénotypes de résistance variés. Enfin, SGI1 comporte aussi des gènes potentiellement impliqués dans la virulence de ces bactéries. Les expérimentations en cours nous permettront éventuellement d'expliquer le succès épidémique de ces souches.

Depuis le début des années 2000 ont émergé des souches présentant une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones. Elle est due à des modifications des cibles de ces antibiotiques associées au mécanisme d'efflux actif qui diminue leur concentration intracellulaire. Nous avons démontré l'importance de la surexpression du système d'efflux AcrAB-TolC dans la résistance aux molécules de cette famille ainsi qu'aux phénicolés et aux tétracyclines, indiquant une dépendance fonctionnelle entre les différents systèmes d'efflux. Ce phénomène pourrait être mis à profit en considérant le développement d'inhibiteurs de pompes d'efflux administrés en association avec l'antibiotique thérapeutique. Actuellement, nous étudions un système de régulation transcriptionnel contrôlant l'expression du système d'efflux AcrAB-TolC et qui pourrait aussi réguler certains facteurs de virulence de *Salmonella*. Notre approche, soutenue par la région Centre, permettra de proposer aux partenaires industriels de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter efficacement contre cette zoonose.



Les années 1990s ont été marquées par l'émergence de souches de *Brucella* chez les mammifères marins et nous savons maintenant qu'elles sont répandues dans tous les océans du globe. La plasticité génomique de ces souches semble plus importante que celle des souches isolées de mammifères terrestres car elles portent plus d'éléments mobiles tels que des séquences d'insertion et potentiellement de nouveaux îlots

génomiques. Ce polymorphisme permet d'identifier des marqueurs spécifiques d'espèces pour le développement de méthodes de typage. Ainsi les deux nouvelles espèces *Brucella ceti* sp. nov. et *Brucella pinnipedialis* sp. nov. ont été validées en tenant compte de la classification actuelle qui est fonction de l'hôte préférentiel et des caractéristiques phénotypiques et moléculaires spécifiques. Cette émergence, repré-

sentant un danger potentiel pour l'homme, attire notre attention quant au rôle des éléments mobiles dans l'évolution des espèces. Nous veillons aussi à la possibilité d'acquisition d'îlots génomiques ou de plasmides portant des gènes de résistance aux antibiotiques, le milieu aquatique étant particulièrement favorable aux échanges génétiques entre genres bactériens.

Contact: Axel Cloeckart et Sylvie Baucheron : Sylvie.Baucheron@tours.inra.fr

Approches non virales pour la thérapie génique

La thérapie génique offre la possibilité de traiter des maladies génétiques comme la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose et certaines maladies acquises telles que certains cancers. La faisabilité de cette approche a été démontrée en utilisant des cellules génétiquement modifiées dans lesquelles le gène médicament a été introduit dans les cellules par des vecteurs viraux. Cependant, les problèmes liés à l'utilisation de virus font que des vecteurs synthétiques seront une alternative plus sécurisante.

Les recherches menées dans l'équipe « Transfert de gènes par des vecteurs synthétiques » s'inscrivent dans ce cadre. Des polymères et des liposomes cationiques sont des vecteurs utilisés pour former des nanoparticules après interactions électrostatiques avec les acides nucléiques (ADN et ARN). Comme le montre le schéma 1, différentes barrières membranaires font obstacles à la délivrance d'un gène étranger dans le noyau d'une cellule pour permettre son expression

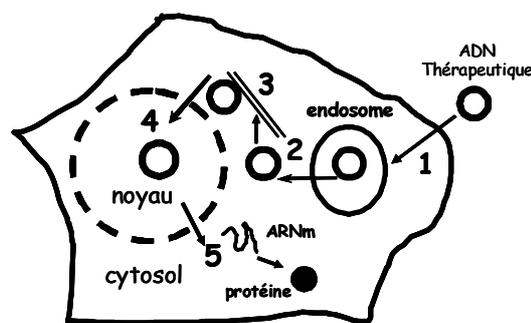
Vecteurs synthétiques

L'originalité des vecteurs développés réside dans l'utilisation de l'histidine comme agent de déstabilisation membranaire en milieu acide. En devenant fusio-gène et/ou perméabilisant dans les vésicules d'endocytose après protonation de l'histidine, les vecteurs histidylés favorisent le transfert des acides nucléiques dans le cytosol. Ils sont de deux types : des polymères et des liposomes. La polylysine histidylée et la polyéthylèneimine histidylée sont des polymères cationiques originaux ayant de bonnes capacités à transférer des gènes dans les cellules. La très faible toxicité du dernier, développé avec des collègues d'Evry, laisse envisager de grands espoirs pour des applications thérapeutiques. Les lipides cationiques constituent une autre catégorie de

vecteurs. Nous avons développé des lipides cationiques histidylés comme la L-histidine-(N,N-di-n-hexadecylamine)éthylamine, la L-Histidine-cholesteryl-éthylamine, des lipophosphoramidates avec une tête cationique constituée d'un imidazolium et des lipophosphoramidates neutres avec une tête histamine ou méthyle histidine facilitant la fusion membranaire à pH acide. Ces lipides présentent de bonnes efficacités de transfection. Ces polymères et ces lipides ont fait l'objet de plusieurs brevets. Depuis nos premiers travaux, de nombreux polymères et peptides riches en histi-

dine ainsi que des lipides avec de l'imidazole ou de l'histidine ont été développés de par le monde montrant ainsi tout l'intérêt de ce type de vecteurs pour le transfert d'acides nucléiques comme l'atteste notre revue récente parue dans le British Journal of Pharmacology (Midoux *et al.*, 2009 Br. J. Pharmacol. 157, 166-178).

Schéma 1 : Etapes menant à l'expression d'un ADN thérapeutique.



1 - endocytose; 2 - passage cytosol; 3 - migration sur microtubules; 4 - importation nucléaire; 5 - expression du gène.

Comme le montre le schéma 1, l'amélioration des vecteurs passe par une meilleure compréhension du trafic intracellulaire des acides nucléiques vectorisés. Ces mécanismes sont encore mal connus et peu d'équipes se sont investies dans ces recherches difficiles et risquées. La cytométrie en flux, la microscopie confocale et l'imagerie cellulaire, regroupées sur la plateforme de cytométrie du CBM, nous permettent de déterminer les voies d'internalisation, les cinétiques d'accumulation et d'acheminement intracellulaire d'un ADN plasmidique vectorisé (Breuzard *et al.*, 2008 *Nucleic Acids Res.* 36(12):e71).

Les polymères et les lipides facilitent la capture, l'internalisation et le passage de l'ADN dans le compartiment cytoplasmique. L'importation dans le noyau qui est nécessaire pour obtenir l'expression du gène, reste un facteur limitant. En ciblant un facteur de transcription NFκB faisant la navette entre le cytosol et le noyau, nous avons conçu une séquence nucléotidique originale (3NF) qui insérée dans le plasmide, permet une augmentation spectaculaire du transport du plasmide dans le noyau et par voie de conséquence de l'efficacité de transfection dans des cellules *in vitro* et *in vivo* (Gonçalves *et al.*, 2009 *J. Gene Med.* 11, 401-411).

Ainsi comme le montre le schéma 2, les bénéfices apportés en termes d'efficacité de

transfection par les vecteurs histidines que nous développons pour favoriser la condensation et le passage de l'ADN dans le cytosol et par la séquence nucléotidique 3NF reconnue par le facteur NFκB permettent d'obtenir un niveau de transfert de gène acceptable pour des applications thérapeutiques.

Nous sommes impliqués dans des approches thérapeutiques concernant la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose, la vaccination anti-tumorale et la réparation des lésions des tendons.

Myopathies et mucoviscidose

Pour ces deux approches, nous faisons partie d'un réseau stratégique soutenu par l'AFM (Association Française contre les Myopathies) afin de développer des vecteurs chimiques pour transférer des gènes dans les muscles squelettiques et les poumons.

Transfert d'ARNm et vaccination anti-tumorale

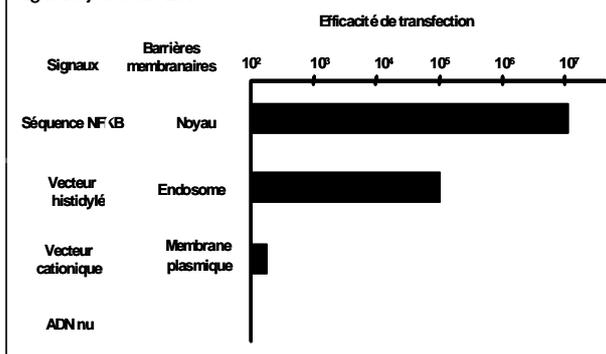
La vaccination anti-tumorale est une approche anticancéreuse prometteuse. L'induction d'une réponse immune spécifique par injection de l'ARNm d'un antigène tumoral est une approche innovante. C'est de plus une alternative sécurisante aux stratégies de vaccination ADN par thérapie génique virale et non virale. L'injection d'une formulation contenant l'ARNm est également une alternative moins coûteuse par rapport aux

stratégies de thérapie cellulaire avec des cellules dendritiques ou le transfert adoptif de lymphocytes. Nous avons développé une formulation originale appelée lipopolyplexes (LPX) composée d'un polymère histidylé, de liposomes histidylé et d'un ARNm d'antigène tumoral. Cette formulation que nous avons validée dans le modèle du mélanome murin B16F10 avec l'ARNm de l'antigène MART-1 des mélanomes, induit des lymphocytes T cytotoxiques anti-B16F10 conduisant à une vaccination efficace contre le développement tumoral et les métastases (Mockey *et al.*, 2007 *Cancer Gene Ther.* 14, 802-814). Une optimisation de cette formulation au niveau de l'ARNm et du ciblage des vecteurs pourrait déboucher sur un transfert vers la clinique.

Thérapie génique appliquée aux pathologies liées aux tendons

Les tendinopathies touchent les sportifs et les sujets effectuant des gestes répétitifs dans leur vie professionnelle. Elles pourraient devenir un enjeu majeur de santé publique avec le vieillissement de la population. La faible vascularisation des tendons et une hypocellularité font que la réparation spontanée est difficile, très longue et jamais parfaite. La thérapie génique pourrait être une alternative aux traitements avec des facteurs de croissance recombinants. Nous avons obtenus une réparation très efficace des lésions du tendon d'Achille chez le rat en utilisant nos lipides pour le transfert de gènes codant des facteurs de croissance dans les tendons. La sonoporation, une méthode physique qui combine les ultrasons et des microbulles de gaz donne également des résultats très prometteurs. Ces techniques de transfert de gènes, efficaces *in vivo*, permettront d'appréhender les mécanismes mis en jeu au cours de la réparation de ces tissus. Une optimisation de ces méthodes pourrait déboucher sur un transfert vers le gros animal puis la clinique.

Schéma 2 : Bénéfices obtenus en efficacité de transfection en fonction des signaux ajoutés à l'ADN.



En résumé, nos activités de recherche vont de la conception et de la synthèse des vecteurs, à leur évaluation sur des cultures cellulaires et sur petit animal. Outre l'intérêt fonda-

mental, nos projets s'inscrivent dans une stratégie de recherche et d'innovation ouvrant sur une perspective d'un transfert clinique et de nouveaux médicaments

Contacts:
Patrick Midoux et Chantal Pichon
patrick.midoux@cnr-s-orleans.fr

L'imagerie in vivo par fluorescence

Depuis plusieurs décennies la microscopie de fluorescence est une ressource inestimable pour les biologistes, qui a connu une évolution considérable avec l'essor des lasers, de l'informatique et des techniques de traitement des images.

La première application *in vivo* de l'imagerie de fluorescence a été l'angiographie de fluorescence rétinienne, mise au point il y a près de 45 ans, pour dépister la rétinopathie diabétique après injection intra veineuse de fluorescéine sodique. Ce n'est cependant que depuis les années 2000 et le développement de caméras CCD à haute sensibilité dans le rouge et le proche infra rouge que l'imagerie de fluorescence *in vivo* a réellement émergé pour l'exploration du petit animal.

Les premières applications chez la souris ont mis en œuvre des protéines fluorescentes telles que la GFP provenant de *Aequoria victoria* et ses nombreux variants du type EGFP ou RFP ainsi que des fluorochromes émettant dans le visible pour marquer des sondes moléculaires, le plus souvent des peptides ou des anticorps. Les résultats spectaculaires ont démontré le potentiel considérable de cette modalité d'imagerie, mais avec des limitations importantes. Celles-ci sont liées à l'autofluorescence de la peau, à la faible profon-

deur d'exploration possible dans l'organisme (quelques millimètres) et la quasi impossibilité de réaliser une quantification fiable compte tenu de l'absorption des photons d'excitation et de fluorescence.

Pour s'affranchir de ces contraintes, la relative transparence des tissus dans le proche infra rouge a été exploitée en sélectionnant la bande spectrale de 630 à 850 nm dans laquelle l'absorption des photons par l'hémoglobine, l'eau et la mélanine, est minimale. Par contre, à ces longueurs d'onde, la composante de diffusion est majorée et nécessitera des corrections complexes pour préserver la résolution des foyers profonds. Comme l'image détectée par la caméra CCD correspond à la projection à la surface de la peau des photons issus des foyers fluorescents au sein de l'animal, toute diminution de l'autofluorescence cutanée permet d'améliorer le contraste et la sensibilité de détection. En remplaçant la fluorescence par réflexion classique par la transillumination pour laquelle la lumière IR excitatrice est émise à l'opposé de la zone d'observation, cette autofluorescence devient pratiquement négligeable. Par ailleurs, la mise en œuvre d'une transillumination séquentielle réalisant un scan 2D de l'animal, via une plaque perforée, permet une reconstruction tomogra-

phique et la réalisation de coupes virtuelles millimétriques conduisant à une amélioration très significative du contraste comme de la quantification du fluorochrome dans les régions d'intérêt.

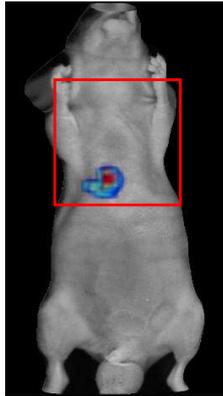
En devenant opérationnelle et quantitative pour imager les foyers profonds chez la souris, la fluorescence infra rouge se positionne désormais comme une alternative non irradiante à l'imagerie radio isotopique. Implantée au CIPA dans le cadre du CPER, elle permet désormais d'étudier l'expression de gènes rapporteurs, de suivre le trafic cellulaire après marquage *in vitro* puis réinjection de cellules et de réaliser des explorations fonctionnelles ou moléculaires grâce à des sondes spécifiques. Un intérêt considérable que la fluorescence est pratiquement la seule à offrir est l'imagerie des activités enzymatiques, actuellement celle des protéases à cystéine et des MMPs. Dans ce cas, un substrat est construit à partir d'un squelette du type polylysine comportant une séquence sensible à l'hydrolyse spécifique et des fluorochromes positionnés à très faible distance entraînant l'extinction de leur fluorescence. Après injection et diffusion de l'agent de contraste, son hydrolyse spécifique par les protéases entraîne une activation *in situ* de la fluorescence.

Le fort potentiel de la fluorescence pour l'imagerie moléculaire et d'activité enzymatique suscite actuellement de nombreux travaux des chimistes et biochimistes pour la conception de nouveaux fluorochromes et sondes moléculaires dont les domaines d'applica-

tion devraient rapidement dépasser la seule imagerie du petit animal en recherche. En effet, compte tenu des développements technologiques déjà réalisés, la mise en oeuvre en médecine de l'imagerie de fluorescence minimalement invasive par fibroscopie et

coelioscopie tout comme la détection pré-opératoire par fluorescence du ganglion sentinelle va devenir une réalité en cancérologie à très court terme ...le temps de réaliser les études de sécurité pré-cliniques des agents de contraste et obtenir les autorisations !

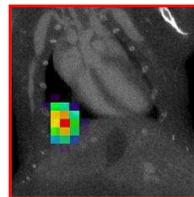
Fluo IR Tomo 680nm



TDM X et Bioluminescence



Tumeur bronchique



Imagerie multi-modalités par bioluminescence, Fluo IR Tomo et Scan X d'un carcinome bronchique chez la souris: étude de la fixation tumorale d'un anticorps thérapeutique antiEGFr marqué par un fluorochrome

Contact:

Alain Lepape: lepape@med.univ-tours.fr

Une équipe de l'INRA de Tours récompensée par le concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes

Le 25 juin 2009, une équipe de chercheurs du centre INRA de Tours a été récompensée pour son projet de "création-développement" d'entreprise dans le cadre du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes, organisé par le ministère de la recherche et Oséo.

Le projet a été conduit par trois scientifiques (Marie-Christine Maurel, Eric Reiter, Florian Guillou) de l'Unité mixte de recherche de Physiologie de la reproduction et des comportements du centre INRA de Tours.

La jeune société, ReproPharm, a pour objectif de développer des outils diagnostics permettant d'étudier différents paramètres de fertilité et de mieux prédire le moment de l'ovulation chez les animaux afin

d'optimiser les performances de l'insémination artificielle. Elle aura aussi pour projet de développer une alternative aux traitements hormonaux d'induction de l'ovulation, actuellement utilisés à travers le monde, dans les systèmes d'élevages intensifs et toucher ainsi un large marché national et international. Les produits développés par la société s'inscriront ainsi dans la démarche d'une agriculture durable et ce dans les trois volets de la durabilité : protection de l'environnement, compétitivité économique et réponse à la demande sociétale. La société bénéficiera du conseil scientifique du laboratoire de recherche BIOS (Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation) dont elle émane, situé sur le centre INRA de Tours.

A la suite de son succès au concours dans la catégorie projet "en émergence" en 2008, ce projet a bénéficié d'un soutien financier et managérial de l'incubateur Lancéo créé par l'agence régionale pour l'innovation et le transfert de technologie de la région Centre (ARITT).

Grâce au deuxième prix qu'elle vient de remporter en 2009, en catégorie « création-développement », cette entreprise bénéficiera d'une subvention attribuée par le ministère de la recherche et OSEO, destinée à financer une partie de son programme d'innovation.



Contact:

Marie-Christine.Maurel@tours.inra.fr

Appel à projets de recherche de la Région Centre : première campagne 2009

Dans le cadre de sa politique de soutien à la recherche, la Région a lancé au mois de mars 2009 trois appels à projets de recherche, pour un montant total de 2,6* M€. Un appel thématique concernait des projets se rattachant à quatre thématiques prioritaires pour la Région :

- Habitat de demain,
- Déplacements et gestion des flux des personnes et des biens,
- Nutrition, santé, bien-être,
- Tourisme et loisirs.

Un appel « blanc » offrait par ailleurs la possibilité de soutenir des projets sur d'autres thématiques.

Un appel « jeunes chercheurs » était plus particulièrement destiné à soutenir des projets dont le porteur était âgé de moins de 35 ans.

En réponse à ces appels, 40 projets ont été déposés, pour une demande de subvention totale proche de 9,9 M€.

A partir des critères énoncés dans le texte de l'appel, chaque projet a été évalué au titre de son excellence scientifique et de son impact socio-économique et environnemental. Le processus d'instruction a consisté en une expertise scientifique et technique déléguée à des experts français

(hors Région) indépendants proposés, d'une part, par le porteur du projet, choisis, d'autre part, par la Région dans ses propres listes. Par ailleurs l'avis des tutelles des laboratoires concernés par chaque projet a été sollicité. Enfin, les services du Conseil Régional ont analysé les dossiers au regard de leur contribution aux différentes politiques régionales.

A l'issue de ce processus, 10 projets ont été sélectionnés à l'occasion de la Commission Permanente Régionale du 18 septembre 2009.

Pour être retenu un projet devait vérifier au moins une des deux conditions suivantes :

- ◆ sa note d'excellence scientifique est supérieure à 2,3 (sur 3),
- ◆ sa note d'impact socio-économique et environnemental est supérieure à 2 (sur 3), et sa note d'excellence scientifique est supérieure à 2,25 (sur 3).

Les notes obtenues par les projets ont été en moyenne plus élevées que lors des appels précédents. Le montant moyen des demandes de subvention était plus élevé que pour les précédents appels à projets. En conséquence, le taux de succès a été plus faible. Plusieurs projets ont été ajournés et feront l'objet d'un financement au début de l'année prochaine, après le vote du budget 2010.

Sur les 40 dossiers reçus dans le cadre de la première des deux campagnes d'appel à projets 2009, ouverte en mars dernier, 21 relevaient des sciences

du vivant. 10 ont été retenus par la Commission permanente régionale du 18 septembre, dont 6 des sciences du vivant. 3 sont financés sur le budget

2009 (CRYOVAIRE, InhdDE et SERTIPA, à hauteur de 796 k€) et 3 le seront sur le budget 2010 (ENDOFEEED, SyMBioMS et THERICAPT).

* Sur les 2,6 M€, 1,635 M€ ont fait l'objet de subventions attribuées sur le budget 2009

Liste des projets retenus en Nutrition, Santé, Bien-être :

CRYOVAIRE

Cryoconservation de cortex ovarien

Responsable du projet : Yann LOCATELLI, Maître de conférences du Museum national d'histoire naturelle (MNHN), directeur adjoint de la Réserve animalière de la Haute-Touche (USM 801, MNHN, Obterre 36)

Durée : 3 ans - Subvention Région 387 k€ (coût total prévu : 1 181 k€)

ENDOFEEED

Evolution et signification adaptative du mode de vie endophyte chez les insectes (Appel blanc)

Responsable du projet : David GIRON, Chargé de Recherche CNRS, Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (IRBI, UMR 6035, CNRS-Université François-Rabelais de Tours)

Durée : 3 ans - Subvention Région : attribution début 2010 (coût total prévu : 758 k€)

InhDDE

Inhibiteurs d'enzyme à DDE

Responsable du projet : Corinne AUGÉ-GOUILLOU, Maître de conférences, Université de Tours Génétique, immunothérapie, chimie et cancer (GICC, UMR 6239, CNRS, Université François Rabelais de Tours)

Durée : 3 ans - Subvention Région 339 k€ (coût total prévu : 899 k€)

SERTIPA

Exploration du SERT par imagerie moléculaire du petit animal

Responsable du projet : Sylvie CHALON, Directrice de recherche Inserm, Imagerie et cerveau (IC, UMR Inserm U930, CNRS ERL 3106, Université François Rabelais de Tours)

Durée : 1 an - Subvention Région 70 k€ (coût total prévu : 150 k€)

SyMBioMS

Excellence en analyse moléculaire synthétique et naturelle (par spectrométrie de masse haute résolution) (*SYnthetic Molecules and BIOmolecules by Mass Spectrometry*)

Responsables du projet : Benoît MAUNIT, Professeur à l'Université d'Orléans, Institut de chimie organique et analytique (ICOA, UMR 6005, Université d'Orléans, CNRS) et Martine CADÈNE, Chargée de recherche CNRS, Centre de biophysique moléculaire (CBM, UPR 4301, CNRS, Orléans)

Durée : 3 ans - les subventions Région et FEDER seront précisées début 2010 (coût total prévu : 2 417 k€)

THERICAPT

Thérapie innovante du cancer broncho-pulmonaire par le TFPI-2

Responsable du projet : Pascale REVERDIAU, Professeur, Université de Tours, Protéases et vectorisation pulmonaire (U618, Inserm, Université François Rabelais de Tours)

Durée : 3 ans - Subvention Région : attribution début 2010 (coût total prévu : 1 199 k€)

Le séquençage du génome humain pour le prix d'une voiture !

En 2007, la société 454 Life Sciences avait annoncé le premier séquençage d'un génome individuel en trois mois pour un coût d'un million de dollars. Craig Venter devenait ainsi le premier homme à publier son génome en ligne dans la revue PLOS.one. En 2009, en raison du coût élevé du séquençage, 5 génomes humains seulement étaient séquencés dans leur quasi-intégralité.

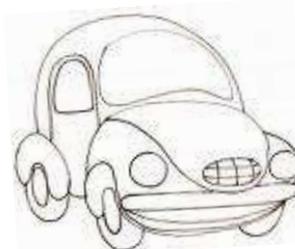
Grâce à une équipe dirigée par S. Quake de l'Université de Stanford ce coût de séquençage individuel vient de passer sous la barre des 50 000 dollars. Les résultats ont été publiés en août dans la revue Nature Biotechnology. Nous sommes donc passés en moins de 8 ans de 500 millions de dollars pour le Human Genome Project à 50 000 dollars.

Ceci grâce à la mise au point par S.Quake d'un nouvel appareil de la taille d'un gros réfrigérateur, l'Hélioscope, qui rend caduques les anciennes techniques. La nouveauté est le séquençage très rapide de molécules uniques d'ADN de 30 nucléotides, par des cycles d'ajouts séquentiels des 4 nucléotides A, T, G et C fluorescents. Charge ensuite à de puissants ordinateurs de reconstituer les séquences des 3 milliards de paires de bases qui constituent notre génome.

Cette nouvelle technologie de séquençage renvoie à l'histoire des sciences les technologies de type Sanger ou le Pyroséquençage. Il reste tout de même à connaître de taux d'erreurs de cette nouvelle technique qui constituerait un frein à son développement s'il

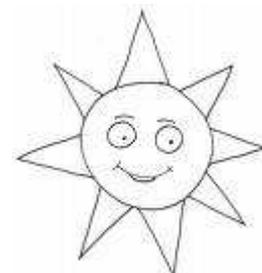
se révélait important. Le coût du séquençage devrait encore baisser dans l'avenir et permettre d'envisager une médecine préventive et une pharmacogénétique plus performantes.

En séquençant ainsi son propre génome S. Quake a appris une mauvaise nouvelle : il est porteur d'une rare mutation génétique associée à un trouble cardiaque, mais aussi une bonne nouvelle : il est génétiquement prédisposé à bien réagir aux statines, une classe de médicaments destinés à faire baisser le taux de cholestérol.



Pushkarev D, Neff NF, Quake SR. Single-molecule sequencing of an individual human genome. Nat Biotechnol. 2009 Sep;27(9):847-52

Inauguration de la ligne DISCO sur la plateforme biologique de SOLEIL



Très tôt dans l'histoire du projet, la Région Centre a souhaité s'associer aux principaux partenaires de SOLEIL, la Région Ile-de-France et le Conseil général de l'Essonne. Une convention a été signée entre les deux parties en avril 2003, pour une durée de 7ans, faisant de la Région Centre l'un des partenaires privilégiés de SOLEIL.

Dans ce partenariat structuré et exemplaire, la Région Centre participe au développement de trois lignes de lumière pour faciliter l'accès de SOLEIL à ses étudiants et à ses chercheurs. Ces trois lignes, sont également ouvertes à toute la communauté nationale dans une dynamique de collaboration pluridisciplinaire. Les deux premières lignes, DIFFABS et SWING ont été ouvertes en janvier 2008 et ont à leur actif de premiers résultats remarquables. La troisième, DISCO, a été inaugurée le 7 juillet dernier en présence de François Bonneau, président de la Région Centre. Les premiers utilisateurs sont venus travailler sur DISCO en septembre 2009.

DISCO (Dichroïsme, Imagerie, Spectrométrie de masse pour la Chimie et la Biologie) est équipée pour permettre des expériences dans le domaine de la lumière visible et ultraviolet (UV) et fait partie de la plate-forme biologique de SOLEIL. Elle propose une forte complémentarité avec les lignes travaillant dans les rayons X et les infrarouges (IR), plus classiquement utilisées en biologie pour obtenir, respectivement, des informations sur la forme des molécules (par diffusion et diffraction

des rayons X) et mesurer des cartographies chimiques de coupes de tissus (par microspectroscopie IR).

Intermédiaire entre les rayons X et les infrarouges, l'UV-visible permet quant à lui d'avoir accès à l'environnement et aux arrangements des molécules du Vivant. Avec trois stations expérimentales différentes (dichroïsme circulaire, spectrométrie de masse couplée à la photoionisation VUV, microscope confocal), DISCO est une pièce maîtresse de la stratégie scientifique de SOLEIL en biologie, qui pousse aux limites les possibilités des techniques synchrotron pour explorer tout le champs des sciences du Vivant : de la molécule au tissu, du tissu à la cellule et de la cellule à l'organisme.

Rappel

Situé sur le Plateau de Saclay, en Essonne, SOLEIL est le synchrotron français de 3^{ème} génération construit en France. SOLEIL est un centre de recherche, sous l'égide du CNRS et du CEA. C'est un outil pluridisciplinaire permettant d'explorer la matière inerte ou vivante qui est aujourd'hui incontournable pour la recherche autant fondamentale qu'appliquée. Le synchrotron SOLEIL est financé par le CEA, le CNRS, la région Ile de France, le département de l'Essonne, la Région Centre et l'Etat (Ministère de la recherche). Le budget total de SOLEIL pour la période 2002-2012 est de 634 M€ (en millions d'euros courants). Ce budget est réparti sur 3 postes : Personnel (257,3 M€), Fonctionnement (100,6 M€) et Investissement (276,1 M€). La

Région Centre a participé à l'investissement sur trois lignes de lumière, pour un montant de 5.2 M€ (en millions d'euros constants au lancement du projet).

Principe de fonctionnement

Une particule chargée de forte énergie émet un rayonnement électromagnétique quand elle est déviée par un champ magnétique. Dans le cas d'un synchrotron comme SOLEIL, ces particules sont des électrons qui se déplacent à des vitesses relativistes (proche de la vitesse de la lumière). Le synchrotron est constitué d'un canon à électrons, d'un accélérateur circulaire (booster) et d'un anneau de stockage (354 mètres de circonférence dans le cas de SOLEIL) dans lequel tournent des électrons. L'anneau de stockage est composé d'un certain nombre de sections droites reliées entre elles par des aimants qui assurent la courbure. Les électrons déviés par les aimants de courbure produisent du rayonnement synchrotron. Les synchrotrons de 3^{ème} génération comme SOLEIL sont caractérisés par l'installation d'éléments magnétiques supplémentaires (éléments d'insertions) dans les sections droites pouvant produire des rayonnements jusqu'à 1000 fois plus intenses que ceux produits par les aimants de courbure. De chaque aimant de courbure ou élément d'insertion sort une ligne de lumière. Sur les 43 emplacements possibles de SOLEIL, 24 lignes de lumières sont prévues pour couvrir les besoins des différentes communautés.

<http://www.synchrotron-soleil.fr>

Les axes de recherche du Cancéropôle Grand Ouest revisités

Le Cancéropôle Grand Ouest est le pôle de recherche en cancérologie commun aux régions Bretagne, Centre, Pays de la Loire et Poitou-Charentes. Il fait partie des sept cancéropôles répartis sur le territoire français et sélectionnés au terme d'un appel à projets lancé en 2003 par les Ministères de la Recherche et de la Santé.

Six axes thématiques principaux et trois plates-formes techniques composent le Cancéropôle Grand Ouest. Opérationnel depuis 2005, l'Institut national du cancer (INCa) pilote désormais cette stratégie nationale de recherche. En 2007, dans un appel à projets intitulés « Programme Cancéropôles 2007-2010 » (PROCAN), l'INCa a souhaité évaluer les actions menées par les Cancéropôles afin de consolider l'impulsion donnée par ces structures en matière de recherche et de transfert à la clinique. En parallèle de l'analyse d'un rapport écrit, un audit s'est déroulé sur site en juin 2007 avec au final un bilan jugé très positif.

Depuis le 1^{er} janvier 2009, le Cancéropôle Grand Ouest a le statut de **Groupe d'Intérêt Public (GIP)**. Au cours de l'Assemblée Générale constitutive le 3 octobre 2008, le Pr Pierre Jallet (Angers) a été élu président du conseil d'administration. Le vice-président est Mr Bernard Dupont, directeur général du CHU de Brest. Le Pr Régis Bataille (Nantes) a été nommé directeur du groupement et remplace Khaled Meflah, jusqu'alors coordon-

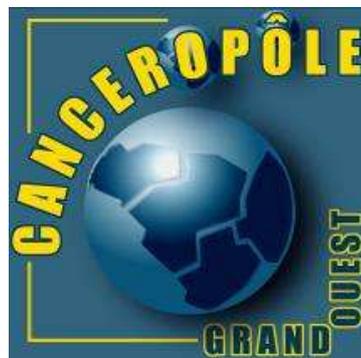
nateur scientifique et porteur du projet Cancéropôle.

Les trois axes « forts » du Cancéropôle connaissent des évolutions ou un recentrage.

L'axe Vectorisation Tumorale, conduit par Jacques Barbet (Inserm U892, Nantes) est un axe pluridisciplinaire impliquant des équipes de recherche pré cliniques spécialisées en ingénierie de nouveaux vecteurs, dans les domaines de l'imagerie, la physique nucléaire et de radio pharmacie des six sites hospitalo-universitaires du Grand Ouest. Un ensemble de plates-formes technologiques renforce le dispositif parmi lesquels les cyclotrons (dont ARRONAX : Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique), la plate-forme interrégionale de calcul dosimétrique, de chimie de la vectorisation et du radio marquage, la plate-forme d'ingénierie des vecteurs particuliers. En effet, la radiothérapie externe rejoint par bien des aspects la radiothérapie vectorisée telle que la développe prioritairement l'axe, et l'imagerie est une partie intégrante de la vectorisation.

Les réflexions et les discussions se poursuivent sur le positionnement de l'imagerie et de la radiothérapie externe au sein de l'axe, sur un nouvel intitulé de l'axe et sur un découpage thématique en réponse à la demande formulée par le Comité de Politique Scientifique du Cancéropôle.

L'axe Valorisation des produits de la mer en cancérologie est un axe 100% original



par la localisation Atlantique du Cancéropôle. Ce programme coordonné par Philippe Bougnoux (Inserm U921, Tours) s'est structuré autour de la réponse à l'appel d'offres national ACI (Action concertée incitative) 2004 et comprend deux versants : le développement d'agents anticancéreux issus ou dérivés du milieu marin et les interventions nutritionnelles reposant sur l'utilisation de lipides marins. Un ensemble de plates-formes et de plateaux techniques complémentaires est disponible pour étudier l'activité biologique des composés synthétisés: une plate-forme *in vitro* (à Rennes) pour l'analyse de cytotoxicité et de bio activité sur des lignées cellulaires cancéreuses, un plateau technique de tests *in vitro* sur kinases purifiées du cycle cellulaire (à Roscoff), un plateau technique de criblage et de caractérisation d'inhibiteurs de kinases de certaines voies de signalisation (à Orléans) et une plate-forme *in vivo* (à Nantes).

Compte tenu des résultats prometteurs et de la dynamique mise en place, il n'a pas été suggéré de remettre en question l'organisation de l'axe.

L'axe thérapie cellulaire dont Yves Delneste (Inserm U892, Angers) a pris la responsabilité en 2008 comprenait trois sous-thèmes : cellules dendritiques, immunothérapie adoptive et cellules souches. Le positionnement du groupe « cellules souches » et en particulier l'absence de transversalité avec les autres groupes est apparu comme une difficulté. Il a donc été proposé de recentrer l'activité sur les approches « immunothérapie » et « vaccinothérapie » et d'extraire la thématique « cellules souches » de façon à créer un sixième axe thématique. L'axe devient donc « Immunothérapie adoptive et vaccination (ImmAVac) ». Trois groupes de travail ont été constitués : un groupe travaillant sur les approches immunothérapie adoptive et ADCC (Antibody dependent cellular cytotoxicity), un groupe vaccination et un groupe chargé de recenser et d'animer les ressources pour le transfert vers la clinique.

Deux axes « faibles » à stabiliser et un axe émergent.

L'axe pharmacogénomique-pharmacogénétique est structuré par des questions cliniques dans les domaines de l'oncologie hématologiques, l'urologie et la cancérologie digestive. L'axe n'a pas permis de faire ressortir les spécificités du Grand Ouest autour de ces questions ni de rendre claire l'offre en soutiens techniques pouvant être proposée aux porteurs de projets. Une nouvelle orientation est alors envisagée avec un rôle transversal entre les axes et une vocation plus affirmée de transfert rapide auprès des patients. Ceci se fait au

travers d'une offre et du développement d'un réseau de compétences technologiques identifiées et reconnues en cancérologie. Le réseau « Biologie intégrée des cancers » sera dirigé par Alain Morel (Inserm U892, Angers). Les objectifs sont d'identifier les plateaux d'expertises technologiques référents dédiés à la biologie du cancer (plates-formes de génétique moléculaire labellisées par l'INCa, plates-formes d'anatomie et cytologie pathologiques) et d'organiser l'offre en « plates-formes cliniques » sur le territoire du Cancéropôle.

L'axe Vécu, éthique et pratiques est un axe de recherche dans le domaine des sciences humaines et sociales du Cancéropôle dont le responsable est Gérard Darbouis (Nantes). Cet axe répond à une problématique nationale qui est d'accélérer les recherches sur la prise en charge humaine et sociale du cancer. Il s'agit d'un axe récemment mis en place par les différents intervenants et pour lequel il a été convenu de ne pas remettre en cause la jeune organisation. La stabilisation des équipes de Nantes et de Tours est sans aucun doute le préalable nécessaire à la montée en puissance de cette thématique. D'autres sites doivent s'inscrire dans cette démarche, notamment celui de Rennes à travers la MSH (Maison des sciences de l'homme) et l'E-HESP (Ecole des hautes études en santé publique).

L'axe cellules souches tumorales est un projet né du besoin d'individualiser la problématique de la niche et du microenvironnement tumoral, jusqu'alors non pris en compte dans les préoccupations scientifiques

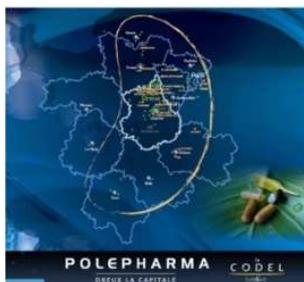
du Cancéropôle, en dehors du sous-thème « cellules souches » de l'axe Thérapie cellulaire (cf. ci-dessus).

Ce projet de sixième axe s'articulerait autour de thématiques « cellules souches et cancer » associant recherche fondamentale et clinique. L'intérêt d'un tel axe est aussi de faire participer les équipes et les compétences hématologiques à la dynamique du Cancéropôle et de mettre en exergue les tumeurs d'intérêts : gliome, tumeurs hématopoïétiques et d'autre part, des cellules souches mésenchymateuses. L'axe est piloté par François Valette (Inserm U892, Nantes).

Les plates-formes techniques du Cancéropôle sont les suivantes : **réseau de tumorothonque du Grand Ouest, plate-forme de transfert à la clinique et plate-forme imagerie fonctionnelle**. Le Conseil scientifique a proposé le 5 juin dernier d'abandonner le terme plates-formes au profit de la notion « d'atouts technologiques transversaux ».

Dans le cadre du Plan Cancer 2, le Cancéropôle Grand Ouest va préparer le prochain « Programme Cancéropôles 2011-2013 » (PROCAN) à travers un nouveau projet scientifique. Pour cela et conformément aux recommandations du Comité d'audit de juin 2007, le Cancéropôle Grand Ouest s'est doté d'un Conseil scientifique. Composé de cinq personnalités extérieures à l'inter-région Ouest, le Conseil scientifique du Cancéropôle Grand Ouest a été réuni pour évaluer la nouvelle offre stratégique et scientifique qui sera élaborée dans les prochains mois.

Contact: *Aurore Douaud-Lecaille, chargée de coordination de l'axe « Valorisation des produits de la mer en cancérologie » douaud@med.univ-tours.fr*



POLEPHARMA

Cluster de production pharmaceutique inter-régional



Ce cluster a été créé en 2002, à l'initiative du Comité de développement économique d'Eure-et-Loir (CODEL). POLEPHARMA est une filière économique verticale qui fédère une centaine de membres présents dans un rayon de 100km autour de Dreux et représentatifs d'une dizaine de métiers de la filière pharmaceutique : fabrication de matières premières et formulation, laboratoires et fabrication de spécialités pharmaceutiques, ingénierie et réalisation de machines spéciales, maintenance, mécanique de précision, chaudronnerie, emballage et conditionnement, transport, prestataires de service, experts réglementaires, formation.

Polepharma se situe au cœur du premier bassin de production pharmaceutique :

- 50% de la production française de médicaments
- 4 Régions, 12 départements
- 250000 salaires représentant 45% de la filière nationale
- Près de 8000 millions d'Euros d'investissements dans les 5 dernières années.

Polepharma c'est :

- 100 entreprises

- Des collaborations avec le Leem, le Grepic, la Technopole CBS, la Cosmetic Valley, les Universités,
- 20 contrats de professionnalisation en 2008

Polepharma offre une gamme complète de services sur mesure :

Actions Business - Actions Réseau - Veille, communications, salons – Expertises et compétences.



La première édition des rencontres nationales Polepharma Innov s'est déroulée le 16 juin à la Maison des entreprises à Orléans.

Ces rencontres sont l'illustration de la récente adhésion (9 juin) de l'Université François Rabelais de Tours et de l'Université d'Orléans au cluster Polepharma. Elles marquent une nouvelle fois cette volonté commune de développer la collaboration recherche industrie. Ces manifestations ont

pour objectif de permettre aux industriels de la filière pharmaceutique, venus de toute la France, de découvrir l'excellence des laboratoires académiques des universités de la Région Centre qui collaborent ou souhaitent initier des collaborations avec l'industrie. Le bassin qui s'étend de Rouen à Tours constitue la plus grande concentration de savoir-faire en production pharmaceutique d'Europe, Pharma Valley constitue une action phare de Polepharma, associé au Grepic et à la Technopole CBS (chimie biologie santé). « Notre ambition est de créer en association avec d'autres partenaires un ensemble fédératif cohérent ayant une visibilité internationale, capable de maintenir et de développer des emplois, des sites de production et des compétences » ont expliqué au cours d'une conférence de presse les présidents des régions Haute-Normandie et Centre à l'initiative de la démarche, Alain Le Vern et François Bonneau.

www.polepharma.com



Didier Georgeault, 54 ans, est DRRT (délégué régional à la recherche et à la technologie) de la région Centre depuis le 15 juillet 2009. Nommé le 4 juin dernier. Il succède à Claude Fleurier, en fonctions depuis 2003. Didier Georgeault était responsable de la valorisation du domaine « défense » pour le pôle défense et sécurité du CEA, depuis 2003.

BIOTEC CENTRE: R&D et innovation en Région Centre

Étonnante que cette société Biotec Centre... Une entreprise qui fait peu de bruit médiatiquement parlant, un bâtiment sans prétention au milieu des arbres... mais qui pourtant recèle des trésors de technologie et d'innovation.



Biotec Centre est une société de recherche sous contrat pour l'industrie Pharmaceutique et Vétérinaire. Elle est commanditée par de grands groupes pharmaceutiques multinationaux et par de petites entreprises innovantes développant des molécules d'intérêt thérapeutique. L'entreprise développe pour ses clients des méthodes de bioanalyse afin de déterminer les concentrations de médicaments et leurs métabolites dans le sang et les tissus où le médicament est distribué. Ses domaines d'excellence sont le DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetics) et l'ADME (étude de l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Élimination des médicaments). Ces mots clefs permettent à l'entreprise de se placer en tête de liste sur Internet, parmi dix mille réponses.

Les études de distribution mettent en évidence un éventuel « compartiment profond », où le médicament et ses métabolites actifs ou toxiques pourraient être stockés de façon éventuellement préjudiciable au sort du médicament.

A cet effet, Biotec Centre dispose d'un plateau technique

impressionnant comprenant 6 spectromètres de masse couplés à des techniques chromatographiques ; des microtomes, des analyseurs d'images, et des automates ELISA représentant un investissement de plus de 3M€. Biotec Centre privilégie les prélèvements sanguin automatisés grâce à l'utilisation de « Culex ® » destinés à l'animal et à l'homme permettant de travailler sur de tous petits volumes d'échantillons et dans des conditions de *non stress*. C'est encore une démarche innovante de Biotec Centre. Comme l'explique Norbert Bromet, fondateur de la société, « *Un stressor conduit à une situation de désordre dans l'organisme vivant et chaque stressor spécifique engendre une perturbation des biomarqueurs qui lui sont spécifiques donc plus on réduit le nombre de stressors (facteur de stress), plus on réduit l'influence du stress dans les résultats* » Grâce à cet automate « révolutionnaire » le Culex®, d'après Norbert Bromet, on se retrouve dans une situation où l'on fait face à un seul stressor à étudier : le médicament au lieu de quatre stressors en situation traditionnelle où l'on a l'admini-

nistration du médicament (1^{er} stressor), l'anesthésie (2^{ème} stressor), la peur (3^{ème} stressor) et l'anémie (4^{ème} stressor).

Une démarche innovante, logique dans cette société qui a fait sienne la maxime de Norbert Bromet : « L'innovation est partout, mais elle ne favorise que les esprits qui y sont préparés. ». Biotec Centre, avec 25 salariés, a réalisé un chiffre d'affaires de deux millions d'euros en 2008, dont 38% à l'export. Les résultats financiers sont de plus de 10% et la société envisage de recruter sept nouvelles personnes sur 3 ans.

L'entreprise orléanaise, jusqu'à présent détenue par ses fondateurs, Norbert et Maguy Bromet, vient d'être rachetée par le groupe Bertin Technologies qui constitue ainsi le tryptique : Biotec Centre, Spi-Bio, spécialisée en pharmacologie, pharmacocinétique et biomarqueurs et Ellipse Pharmaceuticals spécialisée en formulation galénique.

Le pôle pharma de Bertin se positionne dorénavant comme leader sur le marché français, avec un chiffre d'affaires d'environ dix millions d'euros pour 2008.

Contact: Biotec Centre :02 38 76 20 60 www.biotec-dmpk-adme.com

Un virus inattendu: le nouveau virus pandémique influenza A (H1N1)

En mars et avril 2009 ont été identifiés, au Mexique et aux USA, des cas de grippe dus à un virus nouveau. Très rapidement, la caractérisation génétique du virus par le CDC, puis la comparaison de ses gènes avec les milliers de séquences influenza disponibles dans les

banques de données, ont permis d'esquisser la genèse complexe de ce virus. Le génome des virus influenza est composé de huit segments d'ARN, soit huit gènes qui codent au total une dizaine de protéines. On savait déjà que le réassortiment de gènes était l'un des mécanis-

mes d'évolution permettant l'apparition de nouveaux virus influenza. C'est par ce mécanisme que le virus H2N2 de la grippe asiatique, empruntant deux gènes à un virus H3 inconnu, avait donné naissance en 1968 au virus H3N2 (grippe de Hong-Kong).

Mais on ne soupçonnait pas une complexité de réassortiment telle que celle observée dans le virus pandémique de 2009.

En effet ses huit gènes ont pour origine des virus porcins américains (trois gènes), des virus de canard américains (deux gènes), un virus porcine asiatique, un virus porcine européen, et un virus H3N2 humain.

Il est donc le résultat de multiples échanges de gènes, y compris entre continents, qui se sont produits chez le porc sur une durée d'au moins dix ans. L'éruption soudaine de ce virus dans la population humaine et son adaptation à l'homme sont inattendues. L'antigène majeur des virus grippaux est l'hémagglutinine (H ou HA). Or l'hémagglutinine de ce

nouveau virus, caractéristique de celle des virus porcins américains, est très éloignée de celle des virus saisonniers humains H1N1 qui circulaient jusqu'à présent. En conséquence, la population humaine ne présente pas d'immunité et le virus s'y propage rapidement. Dans la très grande majorité des cas, ce virus occasionne une grippe bénigne. Cependant des cas graves ont été observés, souvent sur des personnes de moins de 50 ans ce qui est inhabituel. La gravité de ces cas reste encore inexplicée. Au début du mois d'octobre 2009, environ quatre mille personnes ont succombé de la grippe dans le monde, ce qui reste faible en comparaison des quelques 250.000 décès annuels dus à la

grippe saisonnière. Rien de comparable non plus avec la grande pandémie de grippe espagnole de 1918.

Le vaccin contre la grippe saisonnière, produit sur œufs, est composé de trois hémagglutinines virales purifiées, correspondant aux trois virus circulants majoritaires : influenza B, influenza A(H1N1) et influenza A(H3N2). Le vaccin contre la souche pandémique, produit par plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques, contient l'hémagglutinine purifiée du nouveau virus pandémique. Dès l'an prochain la souche virale pandémique 2009 remplacera dans le vaccin saisonnier l'ancien virus H1N1.

Daniel Marc INRA Nouzilly



[John Gurdon](#)
University of Cambridge, RU

Prix Lasker 2009

Le prix Albert Lasker 2009 pour la recherche médicale fondamentale a été attribué à [John Gurdon](#) (Université de Cambridge, RU) et à [Shinya Yamanaka](#) (Université de Kyoto, Japon, UCSF, Université de Californie à San Francisco, USA) pour les brillants résultats de leurs recherches sur les cellules souches - plus précisément, pour leurs travaux sur la reprogrammation de cellules adultes en cellules souches embryonnaires (Cellules souches pluripotentes induites).



[Shinya Yamanaka](#)
Université de Kyoto, Japon et UCSF, USA

John Gurdon a publié plus de 200 articles. Il a commencé ses travaux sur la reprogrammation de l'ADN des grenouilles adultes dans les années 50. Gurdon a généré de nouveaux têtards en transférant le noyau de cellules de la peau ou de cellules intestinales de grenouilles adultes dans un ovule. Ses travaux ont permis des avancées majeures dans le domaine des cellules souches, avec, en particulier, la création de Dolly - le premier animal cloné à partir d'une cellule différenciée d'un mammifère adulte et, plus récemment l'obtention, sans transfert de noyau ni ovule, de cellules souches pluripotentes à partir de cellules adultes.

En 2006, Yamanaka et ses collaborateurs ont ouvert une nouvelle page dans l'aventure du clonage en montrant que des cellules adultes de souris pouvaient être reprogrammées sim-

plement en faisant exprimer quatre facteurs de transcription (petites protéines de régulation cellulaire) dans des cellules adultes. Des cellules de peau de souris adultes ont ainsi été transformées en cellules souches embryonnaires pluripotentes que l'on appelle « cellules souches pluripotentes induites » ou cellules SPi. La technique de Yamanaka diffère de celle de Gurdon en ce sens qu'il n'y a pas transfert d'un noyau dans un ovule énucléé mais que c'est la cellule adulte elle-même qui redevient une cellule embryonnaire primitive. Ces cellules SPi sont capables de se diviser activement et de donner naissance à divers tissus en fonction des conditions de culture utilisées.

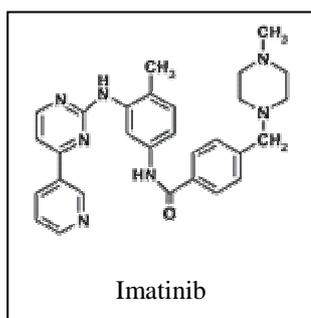
Yamanaka a utilisé un principe de thérapie génique en utilisant un rétrovirus transportant les gènes des 4 facteurs requis dont un oncogène. Son article prin-

ceps, paru dans Cell (un périodique scientifique de très haut niveau) en 2006, décrit sa technique de reprogrammation en utilisant des fibroblastes de souris et a déjà été cité 950 fois, ce qui est tout à fait considérable et exceptionnel. Depuis, Yamanaka a montré que non seulement d'autres cellules de souris mais aussi des cellules humaines pouvaient être ainsi reprogrammées. En outre, Yamanaka a montré qu'il était possible d'obtenir des cellules SPi sans utiliser un rétrovirus comme vecteur et en n'utilisant que des facteurs non oncogéniques.

D'après George Daley, un spécialiste des cellules souches (The Harvard Stem Cell Institute, Boston, USA) : « Gurdon a ouvert le domaine du clonage pour les décennies passées, et Yamanaka ouvre le domaine des cellules souches pluripotentes pour les décennies à venir ».

Le prix Albert Lasker de médecine clinique a été attribué à B.J. Druker, N. B. Lydon et C.S. Sawyers. Ces trois scientifiques ont obtenu le prix Lasker-clinique (Lasker-DeBaKey) pour le développement d'un traitement de la leucémie myéloïde chronique grâce à une molécule : l'Imatinib (Gleevec), sélectionnée sur la base de sa spécificité vis-à-vis d'une enzyme (une tyrosine kinase) propre à cette pathologie. Ce médicament permet de transformer un cancer mortel en une maladie chronique gérable.

Dans la première phase de la leucémie myéloïde chronique (LMC), l'organisme accumule trop de globules blancs, mais ces cellules deviennent matures et fonctionnent correctement, et les symptômes ne sont pas graves. Sans traitement, la maladie progresse, sur une période de plusieurs années, vers une « crise blastique », au cours de laquelle beaucoup de cellules immatures du sang et de la moelle osseuse s'accumulent et entraînent rapidement la mort du patient.



Historique

En 1960, Peter Nowell et Janet Rowley avaient montré que les patients atteints de LMC avaient un chromosome 22 anormalement petit : le « chromosome Philadelphie ». Il a été montré qu'il s'agissait d'un réarrangement entre les chromosomes 9 et 22 : un gène (le gène Abel-

son du ch. 9) avait fusionné avec une région du chromosome 22 appelée BCR. Le gène ainsi obtenu code une enzyme appelée tyrosine-kinase qui catalyse la fixation d'un groupement phosphate sur la tyrosine de protéines clés de la multiplication cellulaire. Cette enzyme anormale fonctionne de façon non régulée et provoque la prolifération des cellules lymphoïdes induisant une LMC. Les traitements avant l'Imatinib (Gleevec) incluaient une greffe de moelle osseuse lorsque cela était possible et l'utilisation de l'interféron. Ce dernier traitement prolonge la survie en moyenne d'environ deux ans mais a des effets secondaires graves. Aujourd'hui 90 pour cent des patients traités par l'Imatinib ont une survie à plus de cinq ans.

Un outil précieux

Après 1980, Lydon à Ciba-Geigy a été impliqué dans un programme de recherche visant à cribler de nombreuses molécules pour trouver un composé prometteur (tête de séries) ayant une activité inhibitrice des tyrosine-kinases. Cette équipe a utilisé un outil de détection de la tyrosine phosphatée (le produit de l'action des tyrosines kinases mis au point par Druker : il s'agit d'un anticorps spécifique permettant de détecter les protéines phosphatées dans les cellules.

Une expérimentation animale prometteuse

En 1993, Druker a créé son propre laboratoire, avec un seul objectif en tête: trouver une entreprise possédant un inhibiteur de BCR-ABL kinase afin de développer au niveau clinique chez les patients atteints de LMC. Il a contacté Lydon, qui lui a envoyé plusieurs composés. En 1996, Druker et Lydon

ont découvert que l'Imatinib (Gleevec) tue des cellules dont la multiplication *in vitro* dépend de BCR-ABL mais pas une lignée cellulaire qui dépend d'une autre tyrosine kinase, v-SRC. Sans Imatinib les 2 types de cellules induisent des tumeurs chez la souris, mais traitées par l'Imatinib seules les cellules BCR-ABL (pas les cellules dépendant de v-SRC) perdent leur capacité à induire des tumeurs.

Des essais cliniques originaux

C'est alors que Charles Sawyers renforce l'équipe pour les essais cliniques. Plutôt que de mesurer la réduction du nombre de globules blancs, ils ont décidé de suivre l'activité de BCR-ABL dans les cellules sanguines.

Des freins politico-économiques

Malheureusement, Ciba-Geigy fusionne avec Sandoz pour former Novartis, et Lydon quitte l'entreprise. En déployant force efforts et diplomatie, Druker, Sawyers, et al. ont finalement obtenu le feu vert pour commencer un essai clinique, qui a débuté en juin 1998.

Des résultats cliniques surprenants

Le Gleevec a diminué l'apparition de nouveaux lymphocytes BCR-ABL. Dans un tiers des patients, le nombre de cellules de moelle osseuse avec le chromosome Philadelphie a chuté après environ six mois de traitement. Les patients n'ont souffert que d'effets secondaires bénins. Au cours d'essais ultérieurs à grande échelle, les auteurs ont vu des patients à l'article de la mort quitter l'hôpital une semaine après avoir reçu leur première dose de Gleevec. En Mai 2001, moins de trois ans après le début de la première étude clinique, la FDA a approuvé le médicament.

Pour en savoir plus:

http://www.lacado.fr/files/09-prix_lasker_clinique_fr.pdf