

# LETTRE D'INFORMATION

N°38

Octobre 2003

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| Editorial du Président.....   | 1  |
| Programme du 16 <sup>ème</sup> colloque de Biotechnocentre.....                                   | 2  |
| Une Equipe en Région Centre :<br>« Microenvironnement de l'hématopoïèse et cellules souches ».... | 4  |
| Fiche technique :<br>« bioluminescence: que la lumière soit... ».....                             | 6  |
| Cancéropôle.....  | 8  |
| Informations :<br>présentation de la Fondation de la Recherche Médicale: FRM....                  | 10 |
| A propos du chocolat.....   | 12 |
| Le tableau des éléments de Mendeleïev se complète.....  | 12 |
| Thèses soutenues.....   | 13 |
| Appel à cotisation.....   | 14 |

# Editorial du Président

Le seizième colloque de Biotechnocentre va se dérouler le 6 et 7 novembre dans un climat d'actualité difficile pour la recherche française en biologie et biotechnologie. Pour ne citer que le bilan du Directeur Général de l'INSERM concernant la recherche biomédicale : «le constat est celui d'un déclin». Désintérêt de la jeunesse pour les carrières scientifiques, recul de la recherche fondamentale sur le plan international, absence des prix Nobel français dans le secteur biologie, diminution du nombre de brevets par rapport aux grands pays industrialisés... les signes sont multiples .... Face à cette situation, un mouvement indispensable de réflexion est en émergence : nouvelles pistes

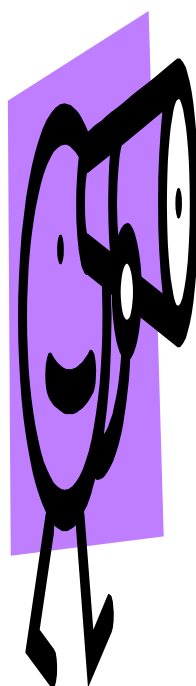
de recherche, nouvelles formes de financement, simplification des voies de valorisation, réforme des carrières scientifiques et bien d'autres.

Dans ce contexte, le programme du colloque Biotechnocentre propose cette année une diversité de sujets de recherche d'actualité aussi bien au niveau national que régional. Le thème de la différenciation cellulaire et de l'apoptose, par exemple, semble ouvrir de nouvelles pistes de connaissance des mécanismes cellulaires fondamentaux ainsi que des possibilités d'applications thérapeutiques. Ingénierie chromosomique et thérapie génique sont aussi des thématiques qui ont connu un

énorme développement ces dernières années. C'est le cas également pour les nanotechnologies dont les applications récentes seront abordées au cours du colloque. Comme d'habitude, les équipes et thématiques émergentes dans la région seront présentées par des exposés brefs et le programme complété par la présentation des résultats des appels d'offres Biotechnocentre et par ceux de jeunes thésards qui présenteront oralement leur poster.

Rendez-vous à Seillac et bon Colloque à tous !

Jorge Argibay  
Président



Quoi de neuf à Biotechnocentre?....

..... rendez-vous sur...

**[www.biotechnocentre.regioncentre.fr](http://www.biotechnocentre.regioncentre.fr)**



# Programme du 16 ème colloque de Biotechnocentre

## Jeudi 6 Novembre 2003

- 09 h 00 Accueil des participants et mise en place des affiches
- 09 h 30 Ouverture du Colloque – séance académique
- 10 h 00 Olivier DANOS** – Généthon III, Evry  
*" Perspectives de la thérapie génique "*
- 10 h 40 Yves BIGOT** – UFR Sciences Université Tours  
*" Intérêt de mariner comme outil de transfert d'ADN exogène ubiquitaire et site d'insertion spécifique "*.
- 11 h 10 Pause et séance d'affiches
- 11 h 45 Patrick AUBERGER** – DR-INSERM UFR Médecine Pasteur, Nice  
*" Mort cellulaire et différenciation "*
- 12 h 25 Présentations orales d'affiches
- 12 h 40 Déjeuner
- 14 h 30 Alain LEGRAND** – CBM-CNRS, Université Orléans  
*" Identification d'un gène humain inducteur de la mort cellulaire. "*
- 15 h 00 Sylvain ROUTIER** – ICOA – IUT Chimie Université Orléans  
*" Synthèse de molécules d'intérêt biologique "*
- 15 h 30 Appel d'offres 2001-2002
- 16 h 00 Assemblée Générale de l'Association Biotechnocentre
- 16 h 35 Pause et séance d'affiches
- 17 h 15 Présentation orale d'affiches
- 17 h 30 Alain TEDGUI** – INSERM Hôpital Bichat Paris  
*" Apoptose et maladies cardiovasculaires "*
- 18 h 10 Sophie TESSERAUD** - INRA Tours Nouzilly  
*" Métabolismes des cellules musculaires "*
- 19 h 00 Dîner
- 21 h 00 Soirée organisée par l'ADOCT : Conférence « Les Sciences au Moyen Age »**  
Par **Bernard Ribemont** - Dr en Mathématiques et Pr. de Littérature médiévale à Orléans

**Vendredi 7 Novembre 2003**

- 09 h 00**     **Jean-Claude BELOEIL** – CMB-CNRS Orléans  
*"IRM, SRM et Imagerie moléculaire", où comment obtenir des informations anatomiques et biochimiques sur les êtres vivants, de manière non-invasive et atraumatique "*
- 09 h 30**     **Catherine BERGOUNIOUX** – Institut de Biotechnologie des Plantes, Orsay  
*« Contrôle du cycle cellulaire et développement des plantes »*
- 10 h 10     Pause et séance d'affiches
- 11 h 00     Présentation orale d'affiches
- 11 h 15**     **Marie-Claude VIAUD** – UFR Pharmacie Université Tours  
*"Développement de nouveaux ligands spécifiques et affins des récepteurs mélatoninergiques"*
- 11 h 45**     **Ruth ROBERTS** – Aventis, Paris  
*"PPARs: régulation de l'apoptose et différences entre les espèces"*
- 12 h 25     Déjeuner
- 14 h 30**     **Yann HERAULT** – CNRS Orléans  
*" Ingénierie chromosomique et création de modèles murins d'aneuploidie humaine "*
- 15 h 00     Appel d'offres 2001-2002
- 15 h 30**     **Michel FAUPEL** – Novartis Bâle  
*"Nano et microtechniques, nouvelles contributions dans les sciences du vivant"*
- 16 h 10**     **ANVAR**  
**Gérard MARGUERIE** – Clinigénétics Nîmes
- 16 h 40     Discussion sur les technologies émergentes
- 17 h 15     Clôture

# Une équipe en Région Centre

"MICROENVIRONNEMENT DE L'HÉMATOPOÏÈSE ET CELLULES SOUCHES"

Pierre Charbord et Jorge Domenech - Université François Rabelais - Faculté de Médecine  
 Contact : charbord@med.univ-tours.fr et domenech@med.univ-tours.fr

## Situation et composition du Laboratoire

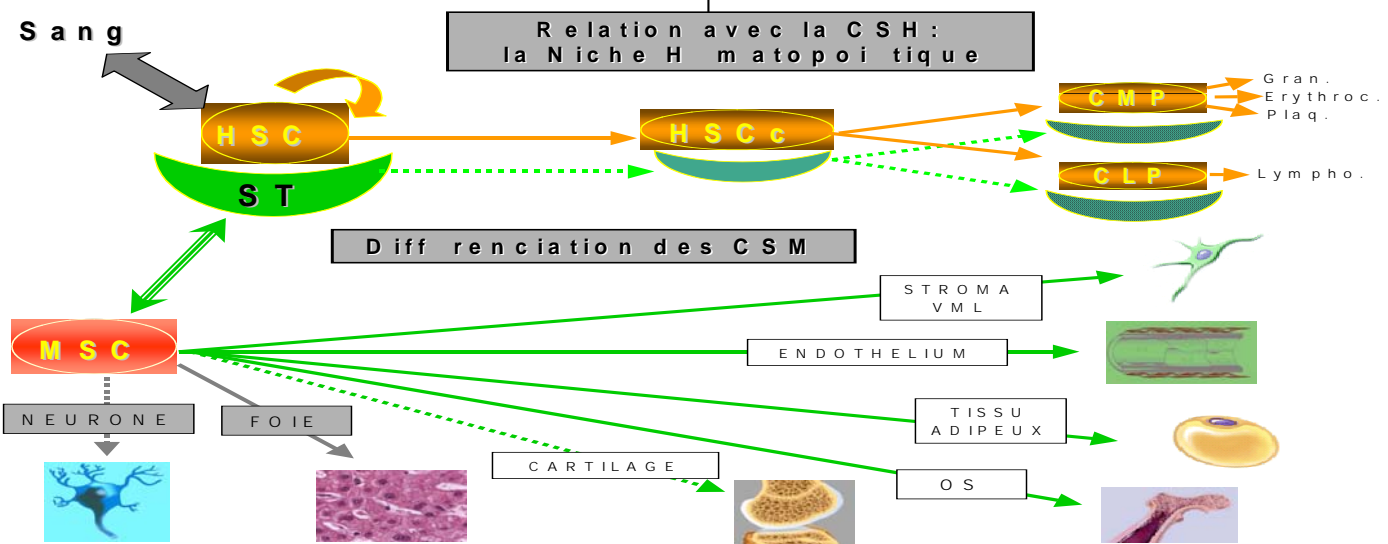
L'équipe "Microenvironnement de l'Hématopoïèse et Cellules Souches" est issue de l'UPRES-EA3249 (responsable Philippe Colombat) labellisée jusqu'en 2003. Cette équipe émergente, constituée après l'arrivée de Pierre Charbord (DR-2 Inserm), est actuellement animée par ce chercheur et un enseignant-chercheur (Jorge Domenech). En complément d'un statut universitaire, un dossier d'Equipe Inserm a été déposé dont l'évaluation est en cours.

L'équipe, orientée vers l'étude des deux principaux types de cellules souches du tissu hématopoïétique, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules souches mésenchymateuses (CSM), est constituée autour d'une composante universitaire associée à l'Établissement Français du Sang Centre-Atlantique et au Service d'Oncologie Médicale du CHU de Tours. Elle comprend 7 chercheurs (dont 5 sont HDR) avec 1 DR Inserm, 2 PU-PH, 2 MCU-PH, 2 PH, associés à 2 techniciennes et à une secrétaire. En outre le laboratoire accueille actuellement 3 doctorants et s'apprête à accueillir 2 post-doctorants début 2004.

Les locaux de recherche qui occupent une surface de 250 m<sup>2</sup> seront situés à la Faculté de Médecine au 1<sup>er</sup> étage d'un nouveau bâtiment recherche en fin de construction. Le laboratoire est équipé pour réaliser les techniques de cultures des CSH et CSM (cultures clonogéniques et cultures à long terme en milieu liquide), leur identification (immunofluorescence, cytométrie de flux, western et northern blotting) et l'étude de différents médiateurs impliqués dans la communication cellulaire (techniques immunoenzymatiques, RT-PCR,...)

## Thématique de recherche

La population stromale du microenvironnement du tissu hématopoïétique peut être définie par deux caractéristiques essentielles : (1) rôle de niche pour les CSH (maintien du potentiel souche et régulation de leur trafic) et éventuellement d'autres cellules souches (neurales ou hépatiques), (2) la filiation avec les CSM dont les voies de différenciation sont multiples : essentiellement selon la couche germinale mésodermique (différenciation vasculaire musculaire lisse, adipocytaire, ostéoblastique, chondrocytaire et endothéliale) mais aussi selon des voies endodermique (hépatocytaire) et neuroectodermique (neuronale, astrocytaire et oligodendrocytaire). Ces caractéristiques font des cellules stromales un modèle d'étude des cellules souches, témoignant de leur multipotentialité et plasticité. Notre étude associe des tests fonctionnels *in vitro* (développement de colonies hématopoïétiques, tests de migration, induction de différenciation) à la caractérisation moléculaire (au niveau des protéines et des ARN messagers) en considérant les protéines du cytosquelette, de la matrice extracellulaire et des voies de communication médiées par les cytokines et les molécules adhésives. Cette étude physiologique sur des cellules humaines et murines est également envisagée dans différents modèles pathologiques (stroma des insuffisances médullaires après greffe et stroma des leucémies). Les applications potentielles de ces travaux sont la transplantation simultanée des CSM et des CSH pour améliorer la reconstitution hématopoïétique chez des patients présentant des hémopathies malignes lourdement traitées par radio et chimiothérapie, la transplantation des CSM pour réparer différents tissus altérés par la radiothérapie externe, et l'implantation locale des CSM pour reconstituer l'os ou le cartilage en cas de traumatismes ou de maladies du tissu conjonctif.



## Formation à la recherche

L'équipe participe à la formation doctorale et son DEA de rattachement est le DEA "Signalisation et interactions cellulaires et moléculaires" (École doctorale "Santé, Sciences, Technologie", (Université de Tours) Elle accueille également des étudiants des Maîtrises des Sciences Biologiques et Médicales (MSBM) organisées par la Faculté de Médecine et la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours ("Biotechnologies et Ingénierie Biomédicale", "Biologie moléculaire de la cellule", "Différenciation et Oncogénèse", "Immunologie") et des Maîtrises de Biologie Cellulaire et Physiologie et de Biochimie de la Faculté des Sciences et Techniques de Tours). Le laboratoire aura, dès la rentrée 2004-2005, la responsabilité de l'unité d'enseignement "Cellules souches, différenciation et Oncogénèse" pour l'obtention des maîtrises de "Biologie cellulaire et physiologie" et d'"Ingénierie de la santé" dans le cadre du futur Master "Biologie-Santé" de l'Université de Tours (mention "Physiologie Biomolécules et Thérapeutiques").

## Animation de réseaux et collaborations

### 1) Participation à des Réseaux

#### Réseaux européens

L'équipe est fortement impliquée dans le projet européen GENOSTEM (dans le cadre du 6ème PCRDT) dont P Charbord est le coordinateur adjoint. Il s'agit d'un projet intégré sur l'utilisation des CSM pour le traitement des maladies du tissu conjonctif. (purification, amplification, caractérisation des CSM et utilisation de différents modèles précliniques de maladies de l'os, du cartilage et des tendons). L'équipe participe également à un autre projet intégré, appelé FIRST, sur l'utilisation des cellules souches pour la réparation de différents tissus périphériques lésés par la radiothérapie externe administrée à des tumeurs solides de différentes origines. L'équipe évaluera la capacité de réparation des CSM. Ces réseaux associent des équipes françaises (Inserm, CNRS et Université), allemandes, britanniques, néerlandaises, italiennes, espagnoles.

#### Réseaux Français

Le laboratoire coordonne le Réseau Inserm/AFM/VLM sur la "Différenciation des cellules souches mésenchymateuses : vers une application thérapeutique dans la réparation cellulaire". Il est aussi coordinateur d'un Groupe Greffon dépendant de la Société Française de Greffe de Moelle-Thérapie cellulaire sur la "Production à usage clinique de cellules souches mésenchymateuses". Enfin la composante clinique de l'équipe occupe actuellement la présidence du Groupe d'Etude Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS).

### 2) Collaborations

Localement, le laboratoire est intégré à l'IFR120 "Imagerie fonctionnelle" de Tours. A ce titre, il entretient des collaborations particulièrement actives avec le Laboratoire de Physio-Pathologie de la Paroi Artérielle (LABPART), et l'EA3250, l'INSERM U316 et l'équipe émergente Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps (IPGA). Des projets communs existent également avec l'EMI-U 02-11, l'EMI-U 00-10.

Dans la région Centre, des travaux en commun sont en cours avec le groupe "Reconnaissance cellulaire" de l'UPR 4301 CNRS au CBM d'Orléans.

Sur le plan national, le laboratoire travaille avec l'INSERM U506 et l'INSERM U268 de Hôpital Paul Brousse à Villejuif, l'INSERM U417 du CHU Saint-Antoine de Paris et le service de génomique fonctionnelle du CEA au Génomôle d'Evry.

Des collaborations internationales ont été établies depuis plusieurs années avec des équipes aux Etats-Unis comme l'Université de Princeton, l'Université Case Western Reserve de Cleveland, et le Weill Medical College de l'Université Cornell de New York. Des collaborations européennes sont aussi actives avec l'Université Erasmus de Rotterdam aux Pays-Bas et celle de Turin en Italie.

Enfin des collaborations régulières existent avec les entreprises comme la société AMGEN-France SA avec laquelle existe un véritable partenariat ou la Société Roche.

### Quelques publications significatives du laboratoire

Hackney J.A., Charbord P., Brunk B.P. and Stoeckert C.J., Lemischka I.R., Moore K.A. A molecular profile of a hematopoietic stem cell niche. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99: 13061-13066.

Pelletier L., Angonin R., Regnard J., Fellmann D., Charbord P. Human bone marrow angiogenesis: in vitro modulation by substance P and neurokinin A. *Br. J. Haematol.*, 2002, 119:1083-1089.

Benboubker L., Cartron G., Roingeard F., Delain M., Degenne M., Linassier C., Herauld O., Truglio D., Bout M., Petit A., Bremond J.L., Desbois I., Colombat P., Binet C., Domenech J. Long-term marrow reconstitutive ability of autologous grafts in lymphoma patients using peripheral blood mobilized with G-CSF or GM-CSF compared to bone marrow. *Exp. Hematol.*, 2003, 31: 89-97.

Chagraoui J, Lepage-Noll, Anjo A, Uzan G., Charbord P. Fetal liver stroma consists of cells in epithelial-to-mesenchymal transition. *Blood*, 2003, 101: 2973-2982

Carion A., Benboubker L., Herauld O., Roingeard F., Degenne M., Senecal D., Desbois I., Colombat P., Charbord P., Binet C., Domenech J. SDF-1 and MMP-9 levels in bone marrow and peripheral blood of patients mobilised by G-CSF and chemotherapy. Relationship with mobilising capacity of haematopoietic progenitor cells. *Br. J. Haematol.*, 2003, 122: 918-926.

# Fiche technique

## Imagerie de bioluminescence *in vivo* : que la lumière soit !

Stéphanie Lerondel<sup>1</sup>, Marilynne Le Mée<sup>1</sup>, Alain Le Pape<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service d'Imagerie Fonctionnelle et de Phénotypage des Rongeurs, CDTA-CNRS Orléans

<http://cdta.cnrs-orleans.fr/imagerie.html>

<sup>2</sup>Laboratoire d'Imagerie de Ciblage, INSERM EMI-U 00-10 Tours

La bioluminescence, émission de lumière par un organisme vivant, est un phénomène très répandu que l'on retrouve chez de nombreux champignons, insectes, micro-organismes marins, méduses et crustacés.

Ce phénomène a trouvé de nombreuses applications *in vitro*, et plus récemment *in vivo* avec le développement des techniques d'imagerie optique. En effet, la mise au point de caméras CCD refroidies (cooled charge-coupled device) ultra-sensibles permet la détection et l'imagerie de niveaux très faibles de lumière émise à l'intérieur d'un organisme.

On distingue les techniques de fluorescence qui s'appuient sur la détection de fluorochromes après excitation transcutanée par une source de lumière de longueur d'onde précise, et les techniques de bioluminescence qui reposent sur l'utilisation de molécules qui émettent naturellement des photons après injection d'un substrat donné.

Le système le plus communément utilisé met en œuvre la luciférase de la luciole (firefly luciferase isolée de *Photinus pyralis*). La production de lumière nécessite l'activation de la luciférine, par une réaction enzymatique utilisant l'ATP, au cours de laquelle se produit un clivage pyrophosphorique de l'ATP ce qui forme du luciféryl-adénylate. Ce composé subit alors l'action de l'oxygène moléculaire et de la luciférase, ce qui provoque une décarboxylation oxydative de la luciférine en oxyluciférine. Cette réaction qui possède des étapes intermédiaires est accompagnée d'émission de lumière dans la gamme de longueur d'onde théoriquement 550-570 nm (lumière verte-jaune), mais en fait beaucoup plus étendue *in vivo* avec une émission significative dans le rouge qui présente l'intérêt d'une diminution considérable de l'absorption des photons émis dans cette partie du spectre.

L'analyse en temps réel et de façon non-invasive de processus moléculaires correspond à un besoin important dans le domaine de la recherche biomédicale. L'imagerie de bioluminescence, qui permet d'aborder *in vivo* l'imagerie de l'expression des gènes, ouvre ainsi de nouvelles perspectives dans de nombreux domaines dont la thérapie génique, l'inféctiologie et la cancérologie.

Dans ce dernier domaine, un projet associant l'EMI-U0010 de Tours (Pr Lemarié, Dr Leblond), le CHU d'Angers (Pr Urban, Dr Gagnadoux) et notre Service vise à mettre au point un modèle de cancer bronchique chez la souris pour l'évaluation de nouvelles thérapéutiques par imagerie fonctionnelle.

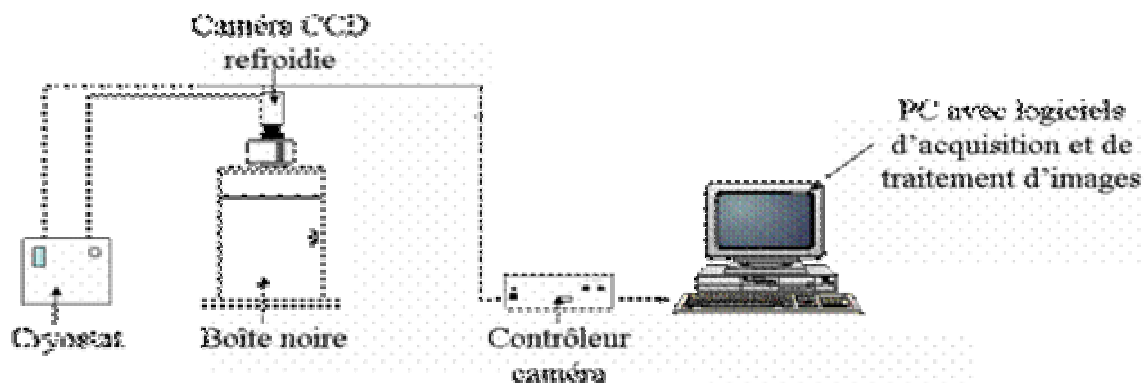
La première étape de mise au point du modèle consiste à injecter, chez des souris Balb/c nude âgées de 4 semaines et hébergées en portoirs ventilés, des cellules de lignées d'adénocarcinome humain par micro-cathétérisme via la trachée dans une bronche souche droite ou gauche sous contrôle radiographique du positionnement du cathéter (Figure 1). Les animaux sont ensuite suivis pendant une période de 6 semaines (contrôle par radiographie X à haute résolution).



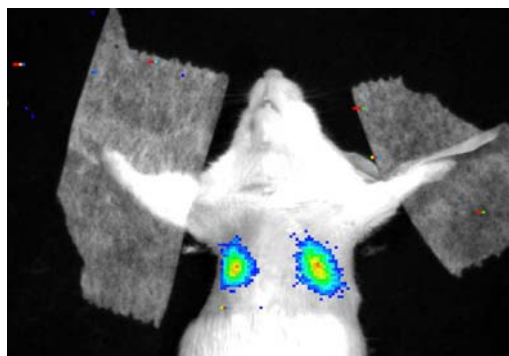
**Figure 1** : imagerie X du positionnement du cathéter avant injection de cellules tumorales

Une fois le délai nécessaire à la croissance tumorale validé, y compris par l'histologie, la seconde étape consiste à induire les tumeurs avec des cellules ayant été cette fois soumises à une transfection avec intégration génomique stable du plasmide luciférase.

Après injection intra-péritonéale de luciférine, celle-ci est oxydée dans les cellules tumorales et émet in situ de la lumière détectée par la caméra CCD (Hamamatsu, ORCA IIBT, Figure 2). La production de lumière étant dépendante du taux d'enzyme et du niveau d'ATP produit par les cellules tumorales, cette imagerie permet une évaluation du métabolisme de la tumeur (Figure 3).



**Figure 2** : schéma du dispositif d'acquisition des images de bioluminescence



**Figure 3** : imagerie par bioluminescence de l'imagerie de l'expression génique de la luciférase

Cette technique est largement utilisée pour le screening *in vivo* des agents anti-cancéreux puisqu'il est possible pour chaque animal, de contrôler le statut tumoral avant le traitement, d'évaluer l'activité initiale de la tumeur puis la réponse de celle-ci au traitement.

Outre sa simplicité de mise en œuvre et son coût modéré, la bioluminescence présente l'avantage d'une résolution temporelle élevée bien adaptée à l'étude de phénomènes cinétiques rapides. Néanmoins, cette technique comme les autres techniques d'imagerie optique 2D fournit une information semi-quantitative du fait de l'absorption importante de la lumière émise par les tissus. Des résultats récents proposent la mise en œuvre d'une imagerie tomographique (3D) optique qui permettrait de s'affranchir de ces contraintes en déterminant sur un grand nombre d'incidence le coefficient d'absorption tissulaire des photons. Dans notre cas, la stratégie retenue pour la correction d'absorption consiste en une modélisation par l'implantation de fantômes photoluminescents d'activité calibrée dans les organes d'intérêt.

#### Bibliographie

- Bhaumik S et Gambhir SS (2002). Optical imaging of Renilla luciferase reporter gene expression in living mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 377-382.
- Iyer M, Berenji M, Templeton NS, Gambhir SS (2002). Noninvasive imaging of cationic lipid-mediated delivery of optical and PET reporter genes in living mice. *Mol. Ther.* 6, 555-562.
- Weissleder R, Mahmood U (2001). Molecular imaging. *Radiology* 219, 316-333.
- Rice BW, Cable MD, Nelson MB (2001). In vivo imaging of light-emitting probes. *J. Biomed. Opt.* 6, 432-440.
- Wu JC, Sundaresan G, Iyer M, Gambhir SS (2001). Noninvasive optical imaging of firefly luciferase reporter gene expression in skeletal muscles of living mice. *Mol Ther* 4, 297-306.
- Zhao M, Yang M, Baranov E, Wang X, Penman S, Moossa AR, Hoffman RM (2001). Spatial-temporal imaging of bacterial infection and antibiotic response in intact animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 9814-9818.
- Contag PR, Olomu IN, Stevenson DK, Contag CH. (1998). Bioluminescent indicators in living mammals. *Nat Med.* 4, 245-7.

# LA CANCEROPOLE

LA CANCEROPOLE GRAND OUEST VIVEMENT ENCOURAGEE A CONTINUER SUR SA LANCEE

Pr. Hervé Watier. Responsable de site de la Cancéropole.  
watier@med.univ-tours.fr

Que l'on parle du Cancéropôle (pôle du Cancer) ou de la Cancéropole (de *polis*, ville du Cancer), l'inter-région Grand Ouest est bel et bien une exception sémantique. La Cancéropole Grand Ouest est de fait implantée autour des 6 sites de CHU (Rennes, Brest, Nantes, Angers, Poitiers et Tours) tout en s'appuyant sur l'ensemble du potentiel de recherche des 4 régions administratives (Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes et Centre). C'est ainsi que les centres de recherche de Roscoff, La Rochelle et Orléans y tiennent également une place importante.

Ce projet était l'un des 12 dossiers soumis en juin dernier au ministère chargé de la Recherche et au ministère chargé de la Santé, dans le cadre de l'appel à propositions "Emergence des cancéropoles". L'appel d'offres était organisé dans le cadre du plan de lutte contre le cancer, annoncé le 24 mars par le Président de la République. Les Cancéropoles sont définies comme des « structures d'animation et de coordination des recherches et de l'innovation thérapeutique établies à l'échelle d'une région ou d'un groupe de régions », avec la volonté très affirmée d'ancrer les recherches sur le patient lui-même. A terme, ces structures devraient constituer le maillage territorial

de l'Institut National du Cancer (INC) lorsque celui sera en place.

Le projet du Grand Ouest, porté par le Pr. Khaled Meflah (Nantes), s'est hissé parmi les meilleurs des 7 projets retenus, rivalisant avec des pôles importants comme Lyon ou Marseille. La dotation financière de 1,2 millions d'euros (sur les 16,5 attribués pour la période 2003-04) est l'une des meilleures, rapportée au nombre de chercheurs ou d'équipes de recherche. La qualité du projet Grand Ouest tenait essentiellement à une bonne cohésion inter-régionale, à sa pertinence, et à l'originalité de ses projets.

Alors que le dossier a dû être monté avec une extrême rapidité, la cohésion inter-régionale fut obtenue par la volonté de tous les chercheurs et équipes de recherche de l'inter-région d'œuvrer positivement. Au final, la cohésion d'ensemble s'exprime concrètement par un engagement des 4 Conseils régionaux, des 6 directeurs de CHU et des 8 présidents d'Université à soutenir le projet.

Le projet Grand Ouest a été jugé très pertinent dans son ensemble et notamment pour ses 4 axes de recherche (*cf. infra*), ce qui n'a pas été le cas pour toutes les cancéropoles.

En terme de structuration, l'appel à proposition demandait de faire apparaître les plates-formes, notamment les **Tumorothèques/Centres de Ressources Biologiques** et l'**Imagerie**, deux domaines particulièrement mis en avant dans le Grand Ouest et dans lesquels le potentiel de la région Centre a pu se manifester. Le Grand Ouest a également décidé de se doter d'une « **plate-forme** » dite de **recherche clinique**, en fait un centre de transfert et de développement thérapeutique, destiné à favoriser le passage à la clinique des molécules innovantes, sous la forme d'essais de phase I. Cette plate-forme a pour vocation de travailler avec les cliniciens regroupés selon les types de cancers, et avec les Centres d'Investigation Clinique (4 CIC reconnus par l'INSERM dans le Grand Ouest, dont Tours pour la région Centre). Cette initiative a été très bien perçue par le Ministère, qui à son tour a incité les autres cancéropoles à s'en inspirer. C'est également cette initiative qu'est venu saluer M. Christian Bréchet, directeur général de l'INSERM, lorsqu'il est venu à Nantes le 25 septembre pour rencontrer les acteurs de la cancéropole.

Les 4 axes de recherche de la Cancéropole Grand Ouest se répartissent en deux catégories, les classiques et in-

contournables, et les axes spécifiques au Grand Ouest. Le choix de faire apparaître les deux premiers axes, communs à plusieurs cancérpôles, s'est imposé du fait de leur importance et de leur pertinence actuelles en cancérologie. Ils s'appuient sur d'authentiques forces et spécificités du Grand Ouest, notamment en région Centre.

L'axe **Pharmacogénétique/pharmacogénomique** piloté par le Pr. E. Gamelin (Angers), a pour objectif de parvenir à une meilleure adaptation des traitements, à la fois à la maladie du patient (pharmacogénomique), et à son terrain génétique (pharmacogénétique). Cet axe s'appuie sur des plates-formes de génétique/génomique, notamment les plates-formes d'Ouest Génomique. La pharmacogénétique des anticorps thérapeutiques, thématique de l'équipe IPGA (Pr. H. Watier) de l'Université de Tours, s'inscrit naturellement dans cet axe, en y ajoutant une note spécifique et originale. L'axe **Thérapie cellulaire** est piloté par le Dr. H. Vié (Nantes), et couvre l'ensemble des voies thérapeutiques actuelles : cellules dendritiques, lymphocytes, cellules souches. Certaines compétences du CBM CNRS d'Orléans (P. Midoux, A.C. Roche, C. Kiéda), ainsi que celles de l'équipe EA3249 (Charbord, J. Domenech) et du Centre de Thérapie Cellulaire (L. Sensebé) de Tours en matière de traitements par cellules souches mésenchymateuses ont contribué à solidifier cet axe.

Les deux autres axes témoignent de la spécificité du Grand Ouest. L'axe **Vectorisation des agents anticancéreux**, animé par le Dr. J. Barbet (Nantes) s'est fondé sur le réseau déjà constitué Nantes-Rennes-Angers. Les équipes de Tours (F. Gauthier, E. Lemarié, P. Coursaget, EMI-U 00-10) et d'Orléans (G. Blondiaux, CERI) ont également pu y trouver leur place. L'objectif de cet axe est de mettre au point de nouvelles formulations médicamenteuses, permettant de mieux cibler et de mieux atteindre les cellules cancéreuses. Quant au 4<sup>ème</sup> axe, celui qui a émergé le plus tardivement, il illustre parfaitement la façade maritime de notre Grand Ouest, puisqu'il est intitulé **Valorisation des produits de la mer en cancérologie**. Le vent du large étant particulièrement porteur, il a poussé le capitaine sur les berges de la Loire, en notre belle région Centre, puisque c'est Philippe Bognoux, directeur de l'EMI 02-11 à Tours, qui coordonne cet axe. Il s'agit de mieux exploiter la très grande diversité de la flore et de la faune marines et du fort potentiel anticancéreux des molécules qu'elles recèlent. Cet axe associe des chimistes organiciens (extraction, analyse, synthèse) dont l'UMR CNRS 6005 d'Orléans (Pr. J.Y. Mérou), des biologistes capables de cribler les molécules *in vitro* et *in vivo*, et d'identifier les cibles cellulaires, des industriels capables d'entreprendre les investigations pré-cliniques, notamment le CERB (Centre d'Etudes et de Recherches en Biologie) de Baugy près de Bourges, et enfin des équipes de cliniciens réalisant des es-

sais cliniques de différentes phases, notamment l'E 0211 avec les acides gras insaturés oméga-3, dont chacun sait qu'ils proviennent du phytoplancton !

La première réunion scientifique de la Cancérpôle a eu lieu à La Roche sur Yon le 24 juin dernier, sous l'égide de la Ligue contre le Cancer, permettant à l'ensemble des axes et plate-formes de présenter leurs projets. Petit à petit, la Cancérpôle commence à se structurer. Les différents conseils vont être prochainement mis en place, Conseil Scientifique de la Cancérpôle (mission d'audit), Conseils Scientifiques d'axes et de plates-formes (politiques scientifiques internes), Conseil stratégique (responsables de sites et responsables d'axes), et Conseil de Surveillance (Administration et Gestion). Par ailleurs, les 19 comités départementaux de la Ligue contre le Cancer concernés par cette Cancérpôle Grand Ouest, et leurs Conseils Scientifiques régionaux (essentiellement Bretagne-Pays de la Loire et Centre) réfléchissent à la façon dont ils pourront ensemble soutenir la Cancérpôle.

C'est donc bel et bien une nouvelle aventure qui commence pour tous les chercheurs et cliniciens impliqués dans la lutte contre le cancer, et un nouveau défi dans le développement de la synergie entre les différentes structures de cette cancérpôle. Souhaitons-lui bon vent !



# FRM : Découvrir pour guérir

Tous les renseignements sont accessibles sur le site :  
[www.frm.org/decouvrez](http://www.frm.org/decouvrez) ou [/informez](http://www.frm.org/informez) ou [/demandez](http://www.frm.org/demandez) ou [/aidez](http://www.frm.org/aidez)

*Présentation par le Professeur Jean BERNARD  
Co-fondateur de la Fondation pour la Recherche Médicale*

« Les grandes découvertes de la médecine ont bouleversé et bouleverseront encore le destin des hommes.

La médecine du XXI<sup>ème</sup> siècle sera une médecine de prévention, de prédiction. Elle parviendra, assez souvent, à éviter l'apparition des maladies, à remettre de l'ordre dans le corps, à corriger les cellules malignes au lieu de les détruire. Tout à la fois, elle reconnaîtra le caractère unique de chaque être humain et s'efforcera d'être universelle.

Toute médecine est une recherche. Mais les progrès de la recherche dépendent des structures fortes disposant de crédits suffisants.

La Fondation pour la Recherche Médicale a été créée, voici plus d'un demi-siècle lorsque s'ébauchaient ces progrès. Elle ne cesse de se développer avec l'identification de domaines nouveaux non encore reconnus, avec l'aide apportée aux jeunes chercheurs. Elle est parcourue par des courants divers, mais elle est constamment inspirée par l'unité de la recherche médicale. Elle soutient la recherche fondamentale comme la recherche appliquée. Elle organise les confrontations nécessaires.

L'honneur de la médecine et ses difficultés sont dans cette alliance du devoir de science et du devoir d'humanité. Cette alliance gouverne l'action de la Fondation pour la Recherche Médicale grâce à la générosité constante de ses donateurs et à une stricte sélection des projets retenus.

Notre fondation est un partenaire indispensable de la recherche biomédicale française. »

## Accueil > Découvrez la FRM > Présentation

La Fondation pour la Recherche Médicale a pour but de promouvoir la recherche en sciences de la vie et de la santé se rapportant à la médecine, et de coordonner les efforts faits en ce sens.

Elle fonctionne uniquement grâce à des dons et legs privés et ne reçoit de subvention ni de l'État, ni de l'union européenne. Elle intervient avec souplesse et rapidité autour de trois grands axes principaux :

- \* aide aux jeunes chercheurs, en France et à l'étranger,
- \* aide à l'implantation de nouvelles équipes,
- \* aide aux centres de recherche sous forme de subventions.

Chaque année, ce sont près de 700 aides personnalisées qui sont attribuées à des chercheurs, et 300 centres de recherche qui bénéficient du soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Fidèle à sa vocation, la Fondation pour la Recherche Médicale soutient la recherche biologique et médicale, et participe activement à la formation des jeunes chercheurs en proposant en permanence un choix d'aides scientifiques

Convaincue de la nécessité d'apporter des réponses majeures de prévention ou de soin à des questions non encore résolues, la Fondation pour la Recherche Médicale a été la première en 1997 à lancer des actions incitatives et ciblées destinées à favoriser le développement de recherches dans des secteurs identifiés comme déficitaires. Ces actions s'inscrivent dans la durée et participent à la création de réseaux de compétences.

La Fondation pour la Recherche Médicale a pour but de promouvoir la recherche en sciences de la vie et de la santé se rapportant à la médecine, et de coordonner les efforts faits en ce sens.

Elle fonctionne uniquement grâce à des dons et legs privés et ne reçoit de subvention ni de l'État, ni de l'union européenne. Elle intervient avec souplesse et rapidité autour de trois grands axes principaux :

- \* aide aux jeunes chercheurs, en France et à l'étranger,
- \* aide à l'implantation de nouvelles équipes,
- \* aide aux centres de recherche sous forme de subventions.

Chaque année, ce sont près de 700 aides personnalisées qui sont attribuées à des chercheurs, et 300 centres de recherche qui bénéficient du soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Fidèle à sa vocation, la Fondation pour la Recherche Médicale soutient la recherche biologique et médicale, et participe activement à la formation des jeunes chercheurs en proposant en permanence un choix d'aides scientifiques

Convaincue de la nécessité d'apporter des réponses majeures de prévention ou de soin à des questions non encore résolues, la Fondation pour la Recherche Médicale a été la première en 1997 à lancer des actions incitatives et ciblées destinées à favoriser le développement de recherches dans des secteurs identifiés comme déficitaires. Ces actions s'inscrivent dans la durée et participent à la création de réseaux de compétences.

**Accueil > Demandez un financement > Programme permanent**

Catalogue des aides aux chercheurs :

**DEA**

**Fin de thèse (3ème ou 4ème année)**

**Soudure**

**Stage post-doctoral à l'étranger**

**Accueil de chercheur étranger**

**Aide au retour**

**Candidat Inserm/CNRS**

Aide aux laboratoires :

**Subvention pour l'implantation d'une nouvelle équipe**

Prix scientifiques :

**Détail des prix scientifiques**

**Accueil > Demandez un financement > Programme permanent > DEA**

Exemple d'informations obtenues sur le site à propos du DEA :

- CRITÈRES DE RECEVABILITÉ : Candidats Internes en médecine ou en pharmacie ne bénéficiant pas d'une année de recherche (attestation DRASS obligatoire), anciens internes en médecine ou pharmacie, médecins, pharmaciens, vétérinaires, assistants en odontologie, chefs de clinique assistants, AHU, PH inscrits en DEA.
- Excellence du projet et de l'encadrement.
- DURÉE : Durée maximale de 1 an, non renouvelable. Libéralité de 1400 euros/mois.
- Contact : christele.depaepe@frm.org  
Tél.: +33 (0)1 44 39 75 71

**Accueil > Demandez un financement > Foire aux questions**

\* Je bénéficie déjà d'un financement ou d'une aide d'une autre organisation, puis-je quand même bénéficier d'une aide de la FRM ?

→ **Oui, mais aucune aide de la FRM n'est cumulable avec un autre financement supérieur à 457.35 euros par mois.**

\* J'ai déjà bénéficié d'une aide de la FRM, puis-je faire une autre demande ?

→ **Oui, dans la mesure où cette demande est conforme aux critères de recevabilité relatifs à l'aide sollicitée.**

\* Dans le cas où ma demande de financement n'est pas acceptée, puis-je renouveler ma demande à la FRM ?

→ **Oui, il est alors nécessaire de revoir la constitution du dossier en y apportant des éléments nouveaux.**

\* Comment me sont communiqués les résultats de ma demande de financement ?

→ **Ils vous sont communiqués par voie postale et/ou par courrier électronique après la commission.**

\* Sous quelle forme sont versées les aides de la FRM ?

→ **Les aides aux jeunes chercheurs sont versées sous forme de libéralité. Dans ce cas, la FRM ne peut être assimilée à un employeur. Chaque bénéficiaire devra prendre en charge sa propre couverture sociale et se renseigner auprès de son laboratoire de recherche pour la couverture en cas d'accident.**

**Comités régionaux**

**Orléans**

Président et vice-Présidents du Comité d'Orléans

Michel Monsigny, Professeur des Universités :

[monsigny@orleans-cnrs.fr](mailto:monsigny@orleans-cnrs.fr)

Maître Bernard Dupuy-Denus, Notaire :

[ddl@notaires.fr](mailto:ddl@notaires.fr)

Dr Claude-Laurent Benahamou, Professeur des Universités : [ipros-inserm@wanadoo.fr](mailto:ipros-inserm@wanadoo.fr)

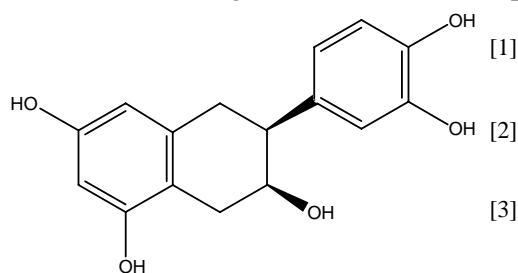
**Tours**

La composition du Comité sera communiquée dans une prochaine lettre, dès que le nouveau Comité aura été mis en place.

## L'épicatéchine du chocolat ...noir vous veut du bien

L'épicatéchine présente dans le chocolat est un excellent anti-oxydant. Son action in vivo n'est toutefois garantie qu'à la condition que le chocolat soit mangé en l'absence de lait ou de dérivés laitiers, voyez le récent article de Nature (2). Pour un complément d'information, sur ce composé, voyez les articles 1 et 3.

En conclusion, mangez du chocolat noir de préférence au chocolat au lait.



## Un nouveau né de la table des éléments de Dimitri Ivanovitch Mendeleïev IUPAC, le 16 août 2003

Après les Actinides qui portent les numéros 89 à 103, et en particulier, les derniers qui ont pour noms :

|         |                   |
|---------|-------------------|
| 100 Fm, | Fermium, 1952     |
| 101 Md, | Mendelevium, 1955 |
| 102 No, | Nobelium, 1955    |
| 103 Lr, | Lawrencium, 1961  |

la dernière cellule du tableau de Mendeleïev se complète progressivement par les transactinides. Voici dans les colonnes du :

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| 22 Ti, Titane    | le 104 Rf, Rutherfordium, 1964     |
| 23 V, Vanadium   | le 105 Db, Dubnium, 1967           |
| 24 Cr, Chrome    | le 106 Sg, Seaborgium, 1974        |
| 25 Mn, Manganèse | le 107 Bh, Bohrium, 1976-1984      |
| 26 Fe, Fer       | le 108 Hs, Hassium, 1984           |
| 27 Co, Cobalt    | le 109 Mt, Meitnerium, 1982        |
| 28 Ni, Nickel    | le 110 Ds, Darmstadtium, 1995-1996 |
| 29 Cu, Cuivre    | le 111 ? uuu*                      |
| 30 Zn, Zinc      | le 112 ? uub*                      |

L'année qui suit le nom d'un élément correspond à celle de sa découverte.

\* L'IUPAC a décidé en 1979 que les éléments lourds seraient nommés par leur **numéro atomique** suivi de **ium** tant qu'ils n'auraient pas reçu de nom officiel : n = 0 ; u = 1, un ; b = 2, bi ; t = 3, tri ; q = 4, quadri ; p = 5, pent ; h = 6, hex ; s = 7, sept ; o = 8, oct ; n = 9, non . Par exemple, le Rutherfordium s'appelait le unq (104) : unnilquadium ; l'élément 112 s'appelle jusqu'à présent le uub, ununbium et l'élément 114, le uuq, ununquadium..

Les éléments, ayant un numéro atomique supérieur à 112, n'ont été produits qu'à l'état de traces, et leur existence n'a pas encore été confirmée.

*Les transactinides ont des durées de vie courtes : l'isotope le plus stable du Darmstadtium (le 281) a une durée de vie de 1,1 min. A cause de cette instabilité, il ne peut pas être obtenu en quantité suffisante ; sinon, il aurait des propriétés mécaniques et chimiques comparables à celles du Platine, puisque dans la table, il est juste sous le Pt.*

# Thèses soutenues

Dans le domaine des « Sciences de la vie et de la santé »

## Université d'Orléans

29 septembre 2003

**Edouard SECHE**

«Potentialisation par capture de neutrons-Une étude à l'échelle moléculaire sur l'ADN»

Directeur de thèse: M. Charlier

\*\*\*

25 septembre 2003

**Natacha FRISON**

«Synthèse de grappes d'oligosides: Etude de leur affinité et de leur spécificité vis à vis de lectines membranaires de cellules dendritiques»

Directeurs de thèse: M. Monsigny

\*\*\*

24 octobre 2003

**Anne DAULNY**

«Implication de la protéine DSP1 dans le contrôle génétique du développement embryonnaire précoce de *Drosophila melanogaster*»

Directeurs de thèse: D. Locker

\*\*\*

3 novembre 2003

**Karine PEREIRA DE JESUS**

«Structure et mécanisme

d'action de la Formamidopyrimidine-ADN glycosylase :analyse cristallographique de quelques complexes entre la protéine et des oligonucleotides porteurs d'analogues de sites abasiques" Directeurs de thèse: C. Zeller

\*\*\*

## Université de Tours

23 juin 2003

**Anthony GUERNEC**

« Insulin-like Growth Factors (IGFs), myostatine et croissance musculaire chez le poulet. »

\*\*\*

24 juin

**Jean-Philippe COTTIER**

« Angiographie par résonance magnétique : validation et optimisation pour la surveillance des anévrismes intracrâniens traités par coils GDC (Guclielmi Detachable Coils). »

Directeur de thèse : L. Pourcelot

\*\*\*

16 juillet

**Gaëlle GUIRAUDIE**

« Caractérisation de protéines liant des composés à effet apaisant chez le porc. »

Directeur de thèse : P. Nagnan Le Meillour

\*\*\*

16 Septembre

**Laetitia PRUT**

« Caractérisation fonctionnelle des récepteurs  $\alpha 5$ -GABA $\alpha$  chez la souris : approches comportementale, biochimique et moléculaire. »

Directeur de thèse : C. Belzung

\*\*\*

10 octobre

**Hélène GELEZ**

« Etude des mécanismes centraux impliqués dans l'effet du mâle ou de son odeur sur la brebis en anoestrus. »

Directeur de thèse : C. Nys

\*\*\*

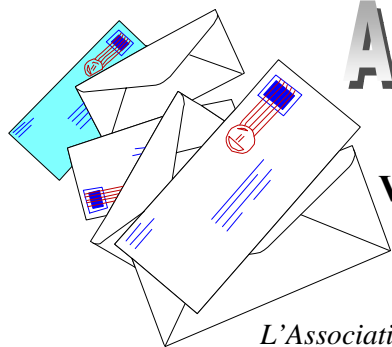
17 octobre

**Delphine PILLON**

« Action de l'Oestradiol dans l'Hypothalamus Médiobasal lors de l'induction du pic préovulatoire de GnRH chez la brebis : recherche de mécanismes moléculaires impliqués. »

Directeur de thèse : Y. Tillet

\*\*\*



# Appel à Cotisation

**Vous voulez continuer d'être informé...ENGAGEZ-VOUS !**

*L'Association Biotechnocentre est l'Association de tous les chercheurs des Sciences de la Vie et de la Santé de la Région Centre, du secteur public comme du secteur privé.*

## **L'Association a pour objectifs de :**

- favoriser les échanges, notamment dans le domaine des biotechnologies, entre les différents secteurs : Universités, INRA, Centres de recherche industriels.
  - aider à la formation, notamment des jeunes chercheurs, en organisant les Colloques de Seillac.
  - informer spécialistes et public de ce qui se fait dans ce domaine en Région Centre.
- promouvoir la recherche dans le domaine des Sciences de la Vie en favorisant les travaux interdisciplinaires et les collaborations et en finançant des programmes de recherche.

L'accroissement des charges, lié à l'organisation de notre colloque nous a amené à augmenter le tarif de la cotisation annuelle de l'association. Pour votre information les droits d'inscription ne couvraient en 2002 que 50% des frais liés au colloque. Sans l'aide du Conseil Régional nous ne pourrions donc pas couvrir l'ensemble des frais engagés par l'association. L'augmentation des cotisations envisagée devrait nous permettre de ne pas augmenter, pour cette année, le tarif des inscriptions au colloque et d'autre part d'impliquer un plus grand nombre de personnes dans l'association en dehors du moment du colloque. Dernier point, et non des moindres, les frais d'inscription à l'association sont déductibles de vos impôts !

*Merci de bien vouloir soutenir **Biotechnocentre** dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 1996*

*Dupliquez ce document et faites-le remplir autour de vous, au sein de vos équipes*

Nom du demandeur : (M., Mme, Mlle):

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle:

Tél :

Fax :

mél :

Veillez trouver ci-joint ma cotisation pour l'année 2004 :

' 30 €membres actifs (chercheurs, enseignants, industriels)

' 20 €étudiants (hors HDR)

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre

(Un reçu, donnant droit à une réduction fiscale, vous sera adressé)

Signature du demandeur:

À renvoyer avec votre chèque à Daniel Locker  
CBM-CNRS rue Charles Sadron - 45 071 Orléans Cédex 2  
Tél : 02.38.25.55.82 - Fax : 02.38.63.15.17