

LETTRE D'INFORMATION

N°39

Mars 2004

SOMMAIRE

Editorial du Président.....	1
Un laboratoire en Région Centre : « l'unité IEM »	2
«Pathologie mentale et transduction de signal ».....	4
Sur la « voie de Rohmer ».....	6
C'est d'actualité.....	8
Des chiffres et ...des lettres.....	10
Thèses soutenues depuis octobre 2003.....	13
Habilitation à diriger des recherches.....	14
Appel à cotisation.....	15

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:
Jean-Pierre Müh, Valérie Quesniaux, Marc Rideau,
Daniel Locker, Francis Gauthier, Michel Monsigny
Secrétariat: Nathalie Chevalier

Editorial du Président

En ce début d'année, alors que de nombreuses interrogations restent posées sur l'avenir de la recherche et l'évolution de ses structures, qu'il me soit permis de rester optimiste et de vous adresser au nom du CA de Biotechnocentre, mes vœux de totale réussite pour l'ensemble de vos travaux. Je souhaite que Biotechnocentre poursuive sa mission de liaison entre les secteurs privé et public en région et continue de fournir aux jeunes chercheurs une plate-forme leur permettant de préparer au mieux leur avenir.

Le nouveau conseil d'administration, suivant la règle de l'alternance Orléans Tours, m'a confié la présidence de l'association lors de sa réunion du 15 décembre 2003 dans les locaux de l'entreprise Pfizer à Amboise. Je l'en remercie et m'efforcerai bien entendu de justifier au mieux la confiance qui m'a été accordée et de continuer à oeuvrer pour le développement de l'association avec l'aide de chacune et de chacun d'entre vous.

Nous avons pour objectifs de continuer à promouvoir notre association et d'amplifier son rayonnement dans la région en accentuant la communication en direction à la fois des instances publiques régionales (Conseil Régional, Conseils généraux et DRRT) et des entreprises privées.

J'ai effectué une première démarche dans ce sens en rendant visite aux principaux acteurs du domaine public. Par ailleurs, conformément à nos engagements pris en assemblée générale et au vote du dernier colloque concernant l'augmentation du nombre de membres cooptés du CA, nous accueillons un membre supplémentaire issu du milieu industriel en la personne de Monsieur Bromet, Directeur de l'entreprise Biotec Centre.

L'effort de communication doit en outre porter sur la qualité de notre site Internet (<http://www.biotechnocentre.regioncentre.fr>) dont l'amélioration amorcée par la présence de l'ensemble des actes du 16^{ème} colloque 2003 et de données extraites de la Lettre de Biotechnocentre doit être poursuivie. Ainsi, vous devriez très prochainement retrouver sur le site l'appel d'offres Biotechnocentre 2004. Nous devons aussi dynamiser les relations entre tous les membres de l'association en faisant de notre site un véritable forum d'échanges d'idées.

Concernant l'appel d'offres 2003 de l'association, je voudrais rappeler que sur 15 demandes déposées, 5 demandes devraient être abondées par différentes institutions. Si ce chiffre est légèrement en retrait par rapport aux années précédentes, il n'en reste pas moins qu'il est supérieur au nombre de financements obtenus pour d'autres appels d'offres de ce type. Je ferai mon possible pour que le cru 2004 soit plus abondant.

Venons en au deuxième point fort de notre association : le colloque. A l'occasion de sa 16^{ème} édition en 2003, il a bénéficié d'une participation record, plus de 150 inscriptions et près de 50 posters. Les personnalités extérieures ont présenté des exposés de haut niveau sur différentes thématiques liées à la Biologie cellulaire : cycle cellulaire, métabolisme, thérapie génique. Il est important de signaler que ce colloque s'est terminé par plusieurs communications de chercheurs de l'industrie (Novartis Bâle et Clinigenetics Nîmes) sur les technologies émergentes. Le succès de cette 16^{ème} édition place donc la barre très haut pour la 17^{ème} édition qui aura lieu je vous le rappelle les 4 et 5 novembre à Seillac.

Je ne peux terminer cet éditorial sans exprimer les remerciements de l'association à celui qui fut pendant deux ans notre Président, J.Argibay. Il a su diriger l'association pour le bien de tous et orienter son développement pour les années à venir. Enfin, nous devons à Monique Delage le bon fonctionnement de Biotechnocentre. Qu'elle soit particulièrement remerciée d'avoir su être la mémoire de l'association (ralentissant ainsi l'inéluctable progression du nombre de cheveux blancs du Président et du Trésorier), et qu'elle profite d'une retraite largement méritée.

*Daniel Locker
Président*

Appel d'Offres Biotechnocentre 2004

Le Conseil d'Administration de Biotechnocentre, lors de sa réunion du 30 janvier 2004 a décidé de lancer son 14^{ème} Appel d'Offres destiné à soutenir des projets de recherche fondés sur des collaborations entre des équipes **du secteur privé et du secteur public**. Les équipes de recherche du secteur privé d'une part, et du secteur public d'autre part, développant leur activité dans la Région Centre, sont concernées par cet Appel d'Offres.

La **qualité scientifique des projets** constitue le premier critère de sélection. Les dossiers sont sélectionnés par le Conseil d'Administration sur la base d'expertises effectuées par des scientifiques **extérieurs** à la région.

Les dossiers sélectionnés seront proposés pour un financement soit au Conseil Régional soit à l'un des Conseils Généraux des Départements de la Région Centre.

1 / : Le **Conseil Régional** finance les projets sur deux ans (50% la première année et 50% la seconde) sous forme de soutien de programmes (fonctionnement et petit équipement). Les projets dans le domaine technologique pouvant conduire à des transferts de compétences ou au développement de nouvelles entreprises sont des éléments favorables pour le soutien par la Région. Il y a donc deux types de projets :

- des projets qui relèvent de la **recherche, associant des équipes d'organismes publics et des entreprises de la Région Centre** (hors région dès lors qu'elles participent effectivement aux travaux de recherche, comme partenaire à part entière).

- des projets de **transfert de technologie**, dans le but d'augmenter les compétences technologiques de l'entreprise partenaire pour induire des retombées économiques ; dans ce cas l'entreprise doit être située en région Centre.

2 / : Les **Conseils Généraux** financent des demandes impliquant au minimum un laboratoire du secteur privé du Département concerné et un laboratoire du secteur public de la Région sur une année. Il convient de mettre en évidence la **finalité socio-économique** et l'intérêt pour le Département. Le financement concerne essentiellement de l'**équipement**.

Les équipes ayant reçu un financement en 2003, ne peuvent postuler à l'appel d'offres 2004. Les moyens seront accordés directement au demandeur, *via* son autorité de tutelle. Nous rappelons, que la totalité de la dotation n'est obtenue qu'après la **justification des dépenses et la présentation d'un rapport d'activité**.

Les bénéficiaires de contrat devront également exposer publiquement leurs résultats au cours du Colloque annuel Biotechnocentre.

Les projets de Recherche doivent être soumis, par les demandeurs, sous forme d'une déclaration d'intention selon le modèle joint ; cette déclaration sera obligatoirement **signée par chacun des partenaires**. **Une copie du dossier devra être simultanément adressée pour information à la Direction des organismes de tutelle concernés**.

Echéances:

Les déclarations d'intention et le descriptif des projets devront parvenir en 10 exemplaires au plus tard le 15 mars 2004 au Président : Pr. Daniel Locker

CBM CNRS
Rue Charles Sadron
45071 Orléans cedex 2

Un laboratoire en Région Centre

L'unité : Immunologie et Embryologie Moléculaire

L'Unité de recherche « Immunologie et Embryologie Moléculaire », IEM, (FRE2815, V. Quesniaux) est née le 1^{er} Janvier 2004 de la restructuration de la GEM (Génétique Expérimentale et Moléculaire, B. Ryffel). L'IEM développe et utilise les modèles murins pour aborder des problématiques scientifiques permettant de mieux comprendre la pathophysiologie de certaines pathologies humaines telles que la tuberculose, la trisomie 21 ou les désordres neuromusculaires.

L'IEM est située à l'Institut de Transgénèse, sur le campus CNRS d'Orléans, qui abrite en outre l'unité de service CDTA (Centre de Distribution, Typage et Archivage, UPS44). Les activités de l'Institut sont focalisées autour des souris génétiquement modifiées, les projets de recherche bénéficiant de la proximité de l'unité de service et, réciproquement, la recherche dynamisant le service. Outre les locaux propres à l'IEM (500 m²), l'Institut de Transgénèse dispose de 400 m² de laboratoires communs, et de 400 m² d'animaleries dont 100 m² d'élevages en zone exempte d'organisme pathogène (EOPS), 200 m² en zone expérimentale EOPS et 100 m² de laboratoires et d'animaleries en confinement P2.

L'IEM, conventionnée avec l'Université d'Orléans, comprend 7 chercheurs CNRS, 1 enseignant-chercheur, 4 ITA CNRS dont un ingénieur d'études en microscopie confocale, 2 ingénieurs en CDI sur convention avec l'industrie, 4 ingénieurs de recherche et assistant-ingénieurs en CDD sur contrats recherche ou industriel, 2 post-doctorants séniors et 6 doctorants.

L'Unité de recherche regroupe des compétences dans le domaine de l'immunologie des infections (Bernhard Ryffel, Valérie Quesniaux, Francois Erard), les cellules souches (Jean-Paul Louis), le développement (Yann Héroult) et la neuropathologie (Véronique Blanquet). En particulier, l'IEM s'attache à développer des modèles de pathologies humaines dans ces thématiques, notamment au sein de l'initiative de mutagenèse chimique. Deux jeunes chercheurs CNRS sont venus renforcer les thématiques principales en 2002 et 2003. Le renforcement des axes de recherches scientifiques, ou leur complémentarité par l'accueil de nouvelles équipes de recherche, est initié avec le soutien du CNRS.

Immunologie des infections – la tuberculose

Un thème de recherche principal de l'équipe est la compréhension des relations hôtes-pathogènes au niveau moléculaire et cellulaire, en particulier les mycobactéries responsables de la tuberculose. La tuberculose est en pleine recrudescence dans le monde et en Europe. L'infection est contenue à l'état latent chez neuf individus sur dix. Mais l'infection n'est pas éradiquée pour autant et ce statu quo nécessite une surveillance constante de la part du système immunitaire. Toute dépression du système immunitaire, soit par le SIDA, soit par des traitements pharmaceutiques risque de conduire à la réactivation de l'infection. Cela a été observé en particulier lors du traitement de l'arthrite rhumatoïde par des anticorps neutralisant le TNF (une « hormone », ou cytokine). Nous avons démontré le rôle critique du TNF dans la résistance à la tuberculose en utilisant un modèle d'infection dans des souris génétiquement modifiées. Nous nous attachons maintenant à comprendre les mécanismes de reconnaissance entre les mycobactéries responsables de la tuberculose et les cellules de l'hôte susceptibles de produire le TNF et les autres facteurs impliqués dans cette réponse, afin de trouver de nouvelles voies potentielles d'immunointervention. En particulier, nous étudions le rôle de récepteurs de l'hôte, dont la nouvelle famille des récepteurs TLRs (Toll-like receptors), découverte en 1997.

Les activités visent à analyser les composantes cellulaires et moléculaires impliquées dans :

Reconnaissance moléculaire et cellulaire des mycobactéries : les ligands et les récepteurs

Réponse innée avec activation cellulaire, expression des molécules de costimulation, des cytokines, chemokines et mise en place des mécanismes effecteurs

Immunité acquise : mise en place et maintien de la réponse, vaccination

Réactivation de l'infection, paramètres de la réponse pulmonaire et interrelation avec l'allergie

Nos premiers résultats confirment un défaut de contrôle de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* chez les souris déficientes en récepteur TLR2 et TLR4. L'étude du rôle des TLR et de leurs voies de signalisation dans les différents processus de la mise en place et du maintien de la réponse immunitaire est poursuivie et élargie à d'autres composantes de la réponse immunitaire.

Une meilleure compréhension de la pathogenèse et des phénomènes impliqués dans la vaccination, devrait permettre d'identifier et de valider certaines molécules ligands ou récepteurs comme cibles thérapeutiques, pouvant servir de base à des tests de criblage pour sélectionner des molécules d'intérêt pharmacologique à partir de banques de composés. L'équipe comprenant un médecin de formation et plusieurs membres expérimentés en recherche pharmaceutique, nous sommes très attentifs aux retombées biomédicales potentielles de notre recherche fondamentale.

Potentialités des cellules souches

Au-delà de l'intérêt de la greffe des cellules souches pour la reconstitution hématopoïétique, l'objectif de ce thème de recherche est de créer, par greffe cellulaire sur des souris atteintes d'infertilité mâle, des modèles animaux pour l'étude des potentialités des cellules souches spermatogoniales, l'étude de la spermatogenèse et des maladies qui y sont associées, ainsi que pour l'obtention rapide de souris transgéniques ou mutantes par greffe de cellules génétiquement modifiées.

Pour cela nous cherchons à améliorer la qualité des sources cellulaires (origine des cellules, tri cellulaire) et à accélérer la prise de greffe (facteurs de croissance, cinétique de greffe) et l'établissement de la spermatogenèse chez le receveur (caractérisations histologique et fonctionnelle des souris greffées).

Morphogenèse et Embryologie Moléculaire – La trisomie 21

Avec une fréquence de 1/700, la trisomie 21 est une des causes génétiques majeures de retard mental et de malformations chez l'homme. Aussi nous développons de nouveaux modèles chez la souris par ingénierie chromosomique afin de cerner l'origine embryonnaire et les conséquences physiologiques de cette augmentation de dose génique. En poursuivant cette étude sur la monosomie 21, nous pensons pouvoir déterminer l'importance de régions chromosomiques sur l'apparition des phénotypes associés à ces deux pathologies.

En parallèle, nous avons initié depuis deux années un programme de mutagenèse chimique aléatoire du génome murin, dénommé PhenHoMut, pour « Phenotype Homozygote Mutant ». Cette approche fonctionnelle nous a permis d'isoler des mutations récessives affectant la morphologie et de caractériser certains gènes responsables. Elle a été initiée dans le cadre d'un projet collaboratif avec le Centre National de Génotypage afin d'offrir de nouveaux modèles animaux de pathologies humaines. Ces deux thématiques de recherches sont intégrées au développement d'un Centre de Ressources Biologiques, de modèles animaux de pathologies humaines Phenogène.

Modélisation animale de pathologies affectant le système nerveux par une approche de mutagenèse chimique aléatoire.

Longtemps taboues ou ignorées, les maladies liées au fonctionnement du cerveau, qu'elles soient neurologiques ou psychiatriques, constituent un des véritables défis de santé du XXIème siècle. Afin de mieux appréhender les mécanismes moléculaires qui sont à la base de la genèse de certaines pathologies neurodégénératives (maladies à prions, maladies démyélinisantes...), nous avons entrepris la création de modèles murins par une approche de mutagenèse par l'éthyl-nitroso-urée, agent mutagène puissant qui introduit des mutations ponctuelles. Associée à un crible dysmorphologique spécifique, notre approche a permis d'isoler plusieurs lignées de souris présentant des défauts du système nerveux dont l'étude a conduit à l'identification des gènes responsables du phénotype. Par une analyse fonctionnelle de ces gènes, notre démarche devrait concourir à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires à la base de ces pathologies. L'objectif à long terme est de développer des outils pour le diagnostic, la prévention et la thérapie de pathologies humaines affectant le système nerveux.

Les thématiques de recherches mises en place par la GEM et poursuivies au sein de l'IEM ont déjà donné lieu à plusieurs DEA, thèses et publications dans de revues internationales. Un effort tout particulier a été fait pour tisser des collaborations avec les collègues régionaux, tant à Orléans qu'à Tours. Plusieurs collaborations ont été établies, notamment en accueillant un étudiant du DEA d'infectiologie de Tours. D'autre part, afin de s'ancrer dans le tissu industriel local, une convention de partenariat a été passée avec la compagnie Orléanaise Key-Obs, qui a permis l'emploi de 2 ingénieurs en CDI depuis 3 ans. Les efforts de recherche ont bénéficié du soutien de la Région sous la forme de projets Biotechnocentre et de l'apport de chercheurs séniors étrangers, en stage pour deux ans, grâce au soutien du Studium. De plus, plusieurs collaborations internationales avec des équipes de recherche publique ou industrielle ont été mises en place. Ces activités, toujours dans la droite ligne de la nouvelle unité IEM seront maintenues et développées.

Au-delà de ses activités de recherche, l'IEM contribue à l'enseignement (LMD, modules Ecole Doctorale) et anime la plate-forme technologique RIO (Recherche Inter-Organisme) dédiée à la création et à l'exploration fonctionnelle de modèles murins de pathologies humaines, en partenariat avec le CDTA. Notre démarche s'inscrit dans la perspective de renforcer la biologie à Orléans. En effet l'orientation récente du campus Orléanais vers l'imagerie du petit animal ouvre une dimension interdisciplinaire aux projets d'infectiologie, immunologie, cancérologie, dysmorphie et mutagenèse, en collaboration avec le CHRO, le CERI, le CBM (dont l'IRM, J.-C. Beloeil) et le service d'imagerie fonctionnelle du CDTA (Rayons X, scintigraphie, bioluminescence, A. Le Pape).

Valérie Quesniaux

Le point sur ...

PATHOLOGIE MENTALE ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

Parmi les causes les plus fréquentes de handicap chez l'enfant et l'adolescent le retard mental est présent dans 15 cas pour 1000 naissances, l'autisme et les syndromes apparentés touchent 20 enfants sur 1000 et la trisomie 21 (syndrome de Down) 1 sur 750. Ces chiffres font percevoir l'acuité de ce problème de santé publique. La période du "post-génome" que nous vivons sous les appellations diverses de "protéomique, génomique fonctionnelle, transcriptome", etc... illustre le fait que le séquençage du génome humain n'est qu'une étape dans l'élucidation des mécanismes de l'ontogenèse et du développement neuropsychologique d'un Humain. En association avec les techniques modernes de cytogénétique (caryotype à haute résolution et hybridation in situ) les méthodes de la biologie moléculaire ont permis de préciser la physiopathologie de syndromes psychiatriques cliniquement définis mais ayant en partie une symptomatologie commune. La masse d'informations apportée par l'étude du génome a conduit à l'identification rapide de gènes impliqués dans les déficits cognitifs tels le retard mental et l'autisme. Par ailleurs, la mise en évidence de marqueurs relativement spécifiques dans la schizophrénie, la chorée de Huntington ou certains syndromes maniaco-dépressifs ont fait évoluer notre regard sur la maladie mentale. En effet, environ 20 000 gènes, soit la moitié de notre génome, interviennent dans le cerveau humain; et...cinquante pour cent d'entre eux s'expriment après la naissance au cours des phases du développement neuropsychologique du jeune enfant... Cette réalité, outre qu'elle a le mérite de rendre obsolète le débat entre l'inné et l'acquis, illustre le fait que le développement neuropsychologique d'un individu intègre des interactions complexes entre patrimoine génétique et facteurs d'environnement. La synthèse et les fonctions des protéines codées par les gènes impliqués dans le développement du Système Nerveux Central (SNC) avant et après la naissance doivent être resituées dans le contexte cellulaire. Le rôle que joue la transmission de l'information entre cellules apparaît primordial en fonction du stade de développement et de la localisation de leur expression. Depuis plusieurs années le rôle des petites protéines G dans l'adaptation des réponses cellulaires et le remodelage de la chromatine dans le SNC a été souligné.

A différents stades de la maturation du SNC ces molécules vont entrer en jeu pour modifier la dynamique du cytosquelette des neurones (plasticité cérébrale) lors de la mise en place des circuits fonctionnels et de l'établissement des synapses; leur rôle apparaît aussi lors du remodelage de la chromatine dans les processus de neurogénèse. Les molécules signal qui interviennent dans la transduction des messages peuvent se regrouper en quatre classes : récepteurs transmembranaires, nucléotides guanidiques, protéines kinases et régulateurs traductionnels. On ne peut, dans cette brève revue, prétendre être exhaustif mais on soulignera l'implication prouvée de certaines molécules dans la physiopathologie de divers syndromes de déficience mentale accompagnés de troubles du comportement et des fonctions cognitives.

Les récepteurs transmembranaires agissent soit en modifiant le flux d'ions intra-cellulaire selon un gradient électrochimique soit après liaison avec un ligand en provoquant la synthèse de seconds messagers.

La sous-unité 3 du récepteur au glutamate, GRIA3, identifiée dans une forme de retard mental lié à l'X après étude d'une translocation équilibrée (X;12)(q24;q15) intervient dans la mise en place des réseaux neuronaux en favorisant la prolifération dendritique.

L'intégrine TM4SF ou tétraspanine impliquée dans un cas de translocation (X;2) s'exprime au niveau du cortex et de l'hippocampe. Elle conditionne la pousse neuritique et la formation synaptique ainsi que dans la potentialisation à long terme nécessaire à la mise en place de la mémoire. Son inactivation expérimentale induit une inhibition de croissance des neurites.

La protéine accessoire du récepteur à l'IL1 (ILRAPL-1), décrite dans un retard lié à l'X a été localisée au niveau de l'hippocampe, du cortex entorhinal et de la région pariéto-occipitale. Elle provoque la phosphorylation de kinases de la voie NFkB.

Les neuroligines, dont les ligands sont les neurexines, localisées en situation post-synaptique sont capables d'induire la formation de novo de structures présynaptiques. Elles jouent, de ce fait, un rôle majeur dans la création des synapses facilitant le contact des axones avec leurs neurones.

Des protéines liant les nucléotides guanidiques, notamment la famille des RhoGTPases, ont été caractérisées comme produits de gènes responsables de la survenue de plusieurs formes de retard mental.

L'Oligophrenine-1 est une protéine d'activation de GTPases découverte lors de la description d'une translocation (X; 12). Sa localisation est ubiquiste dans l'organisme : on la décrit dans le cerveau, le poumon et le rein foetal. Elle régule l'activité de RhoA, Rac1, Cdc42Hs dans le SNC et contrôle ainsi la migration neuronale et la synaptogénèse.

L'inhibiteur de la dissociation du GDP, GDI 1, identifié en Xq28, est présent dans les neurones et les oligodendrocytes. Sa cible principale est la famille Rab en bloquant le passage du GDP au GTP. Elle contrôle la fusion et le recyclage des vésicules cellulaires au niveau synaptique; son inactivation expérimentale entraîne une hypersensibilité à la stimulation de la région hippocampique CA1.

Une translocation (X; 21) au niveau du gène ARHGEF6 a conduit à identifier la protéine alpha-PIX, facteur d'échange des nucléotides à guanine, qui interagit avec la p21 activated kinase PAK, pour favoriser les échanges de GDP dépendant de l'activité de Cdc42, Rac1 et RhoA.

Certaines Kinases qui assurent un rôle de transmission de l'information mais aussi d'amplification des signaux ont été impliquées dans des syndromes non spécifiques et spécifiques de retard mental :

la PAK 3 ou p21GTPase activated kinase (en Xq21-q24) est exprimée dans l'amygdale, les couches II et III du cortex, le locus coeruleus et l'hypothalamus ventro-médian. Elle agit sur les cônes de croissance des dendrites et axones. Ses interactions avec Rac-GEF et avec la paxilline conditionnent la mise en place des lamellipodes et des adhésions focales.

les mutations de la kinase ribosomale S6 ou RSK-2 sont responsables de l'apparition du syndrome de Coffin-Lowry, forme spécifique de retard mental. Le gène correspondant est localisé en Xp22. RSK2 intervient dans la survie et la fonction des neurones par le biais de son interaction avec la CBP (CREB-binding protein) et avec l'histone H3. L'acétylation de cette dernière entraîne des modifications de la chromatine.

Les étapes de traduction s'avèrent cruciales au vu des variations rapides des synthèses de protéines au niveau synaptique. Certains gènes décrits comme gènes de retard mental apparaissent comme des inhibiteurs de traduction.

Dans le cas du syndrome de l'X-fragile (Xq24.3) le produit de gène, la protéine FMRP (Fra-X Mental Retardation Protein), responsable de l'expansion tri nucléotidique, provoque une altération du nombre et de la morphologie des prolongements dendritiques. Cette altération induit une diminution de la plasticité synaptique .

Ces quatre groupes de facteurs qui président au développement et aux fonctions du SNC sont tous reliés à des tableaux psychiatriques touchant les fonctions cognitives et les relations sociales. Les techniques de génétique moléculaire et de protéomique ont permis de préciser leurs rôles :

- dans la prolifération dendritique et la mise en place des réseaux neuronaux,
- dans la synaptogénèse et le contrôle de la migration et de la plasticité cérébrale,
- dans l'activation de la dynamique neuronale par l'adaptation du cytosquelette,
- dans la régulation de la traduction au sein des neurones,
- dans l'acquisition des capacités mémorielles.

Il faut admettre qu'un système aussi complexe et performant que le cerveau humain ne puisse, au cours de sa croissance, s'adapter aux influences de l'environnement et acquérir une compétence sociale que si les processus de mise en place, de différenciation et de remodelage des neurones sont fonctionnels.

Retard mental et autisme, par leur fréquence, sont les témoins de ce drame de l'inachevé et de l'impossible qu'est la faillite du développement cérébral.

Sur la bonne voie...

L'inventeur de la « voie de Rohmer » entre à l'Académie des Sciences

Après des études d'ingénieur chimiste à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg, Michel Rohmer a préparé sous la direction de Guy Ourisson et Pierre Benveniste une thèse de Doctorat ès Sciences à l'Université Louis Pasteur. Il a été successivement assistant puis maître-assistant dans le Département de pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, professeur de chimie organique à l'Ecole Nationale Supérieure de Mulhouse en 1979 à son retour d'un stage post-doctoral dans l'Université de Stanford et, depuis 1994, professeur de chimie bio-organique à l'Université Louis Pasteur. Membre correspondant de l'Académie des Sciences depuis 1996, il vient d'y être élu membre titulaire, le 23 novembre 2003. Son nom est attaché à la seconde voie de biosynthèse des isoprénoïdes qu'il a découverte.

Les isoprénoïdes sont des substances naturelles répandues dans l'ensemble des êtres vivants. La structure de l'unité de base dérive du squelette ramifié en C5 de l'isoprène ; des condensations, dimérisations, cyclisations, transpositions et oxydations conduisent ensuite aux quelque 22 000 isoprénoïdes répertoriés, comprenant des métabolites essentiels tels les stérols, l'ubiquinone, les polyprénols, le farnésol, le géranyl géraniol, mais aussi, chez les végétaux, des métabolites dits « secondaires », par exemple les terpènes. Les isoprénoïdes proviennent du diphosphate d'isopentényle (IPP). Dans les années 50, il avait été montré que l'IPP dérivait de l'acétyl coenzyme A, *via* le mévalonate, chez les animaux et les levures. On pensait qu'il en était de même chez les autres êtres vivants, et ce malgré des données expérimentales parfois difficiles à interpréter ou même franchement contradictoires.

C'est en étudiant la biosynthèse des hopanoïdes (des triterpénoïdes pentacycliques ayant, dans les membranes bactériennes, une fonction semblable à celles des stérols chez les cellules eucaryotes) que Michel Rohmer a apporté le premier la preuve de l'existence d'une voie de biosynthèse de l'IPP indépendante de celle du mévalonate. Le marquage des hopanoïdes (et des ubiquinones) chez plusieurs espèces bactériennes, à partir d'acétate, de glucose, de pyruvate et d'érythrose marqués au carbone 13, puis l'analyse par RMN, prouvaient en effet que l'IPP ne provenait pas de la voie du mévalonate (Flesch et Rohmer, 1988 ; Rohmer *et al.*, 1993), mais plutôt de l'addition d'une unité C2 (provenant de la décarboxylation du pyruvate) à une unité C3 (identifiée plus tard comme étant le glycéraldéhyde phosphate) (Rohmer *et al.*, 1996). La réaction, de type transcétolase, est semblable à celle observée au cours de la biosynthèse de la valine. Elle conduit au 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate, qui est ainsi le premier intermédiaire de l'IPP, et qui conduit aussi au pyridoxal et à la thiamine.

Les étapes de la voie de Rohmer (également désignée par voie du méthyl-érythritol phosphate) sont maintenant identifiées et la plupart des gènes impliqués ont été séquencés, au moins chez les bactéries (Figure). La voie manque chez les archéobactéries, les champignons et les animaux, celle du mévalonate étant alors la seule opérationnelle. Elle coexiste avec cette dernière chez de nombreuses eu-bactéries (y compris les cyanobactéries), et chez les algues et les végétaux (qui possèdent des plastes résultant eux-mêmes de l'endosymbiose d'une cyanobactérie par une cellule eucaryote). Elle est également active chez plusieurs protozoaires parasites du groupe des *Apicomplexa* (tels l'hématozoaire du paludisme et le toxoplasme, qui possèdent un vestige de plaste, l'apicoplaste). Chez les taxa eucaryotes, les gènes codant les enzymes de la voie de Rohmer ont été transférés du génome plastidique au génome nucléaire, et les enzymes codées sont adressées dans le plaste ou son vestige. Il en résulte une compartimentation différente pour la biosynthèse des isoprénoïdes à partir de l'IPP dérivant de la voie du mévalonate (dans le cytoplasme) ou de la voie de Rohmer (dans les plastes). Des échanges d'IPP entre ces deux compartiments ont été rapportés, et semblent prouvés au moins pour certaines espèces et dans certaines conditions.

En Région Centre, la voie de Rohmer est étudiée depuis quelques années par l'équipe « Biomolécules et biotechnologie végétale » (EA 2106) à l'Université de Tours. Nous cherchons à maîtriser les étapes de biosynthèse des alcaloïdes indoliques monoterpéniques à propriétés thérapeutiques chez la Perrenche de Madagascar, ce qui pourrait sans doute être obtenu au niveau de la voie de Rohmer, puisque l'un des précurseurs des alcaloïdes est l'IPP chloroplastique. Le gène *crgcpe* codant l'enzyme de l'avant dernière étape de la voie de Rohmer chez la Perrenche de Madagascar fait l'objet d'un projet 2004-2005 soutenu par Biotechnocentre (Audrey Oudin, EA 2106 et Charles Zelwer, CBM-CNRS, Orléans). La présence de cette voie chez les végétaux et les *Apicomplexa*, mais non chez les animaux, en fait également une cible intéressante pour trouver de nouveaux produits herbicides et/ou antiparasitaires.

Une programme de recherche inter-organismes 2003-2004 a regroupé en ce sens les végétalistes de l'EA 2106 (Marc Clastre, Martine Courtois), des spécialistes de la synthèse organique (Marie-Claude Viaud, EA 3247), des parasitologues (Daniel Bout et Florence Velge-Roussel, UMR-INRA, Tours et Nouzilly) et des biochimistes (Michel Monsigny, CBM-CNRS, Orléans et Joseph Schrével, Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris).

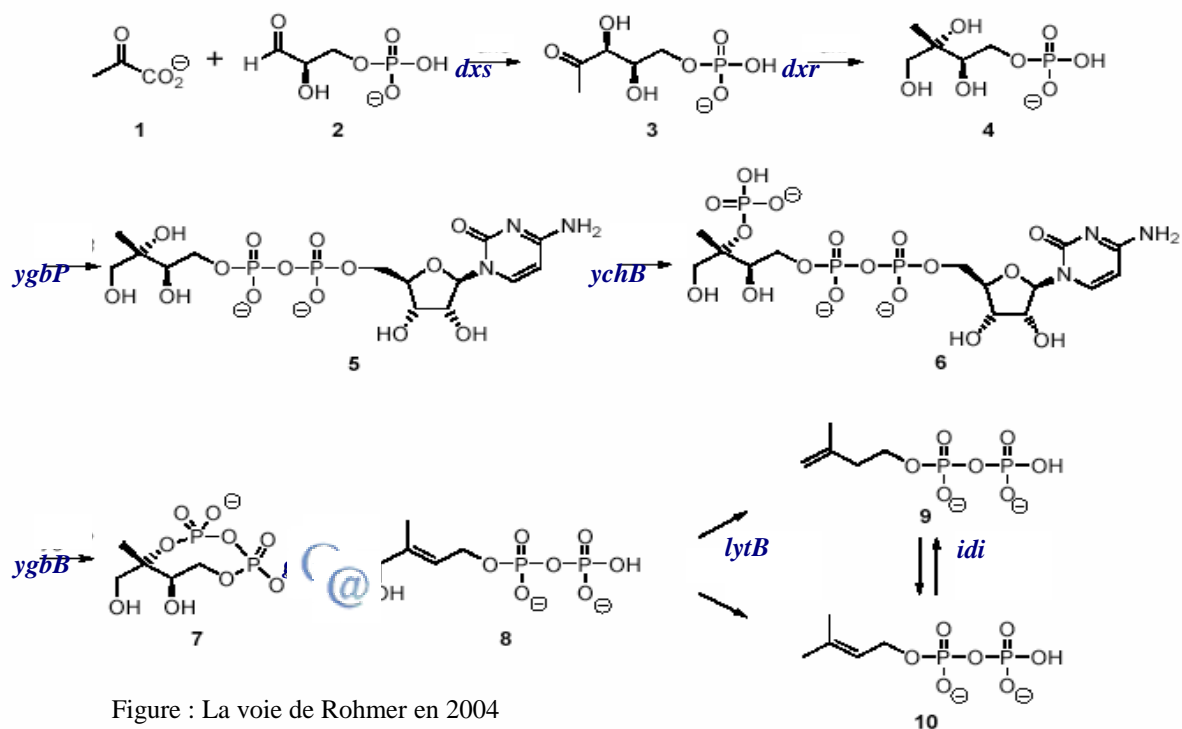


Figure : La voie de Rohmer en 2004

Intermédiaires réactionnels :

- 1 : pyruvate
- 2 : glycéraldéhyde 3-phosphate
- 3 : 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate (DXP)
- 4 : 2-C-méthyl-D-érythritol 4-phosphate (MEP)
- 5 : 4-diphosphocytidyl-2-C-méthyl-D-érythritol (CDP-ME)
- 6 : 4-diphosphocytidyl-2-C-méthyl-D-érythritol 2-phosphate
- 7 : 2-C-méthyl-D-érythritol 2,4-cyclodiphosphate (ME-cPP)
- 8 : 4-hydroxy-3-méthyl-2-butényl diphosphate (HMB-PP)
- 9 : isopentényl diphosphate (IDP) ou isopentényl pyrophosphate (IPP)
- 10 : diméthylallyl diphosphate (DMADP) ou diméthylallyl pyrophosphate (DMAPP)

Enzymes :

dxs : DXP synthase ; *dxr* (ou *ispC*) : DXP réductoisomerase ; *ygbP* (ou *ispD*) : CDP-ME synthase ; *ychB* (ou *ispE*) : CDP-ME kinase ; *ygbB* (ou *ispF*) : ME-cPP synthase ; *gcpE* (ou *ispG*) : HMB-PP synthase ; *lytB* (ou *ispH*) : HMB-PP réductase ; *idi* : isopentényl diphosphate isomérase

Quoi de neuf sur le site de Biotechnocentre?....

- le nouveau Conseil d'Administration
- les actes du 16ème colloque
- les adieux de Monique Delage

Rendez-vous @ www.biotechnocentre.regioncentre.fr



C'est d'actualité...

Les chiffres de la recherche en biologie en France

selon une enquête de l'Observatoire des Sciences et Techniques (OST).

En cette période les débats sur la recherche publique sont animés il nous a paru intéressant d'examiner la récente enquête de l'Observatoire des sciences et des techniques (OST) concernant les indicateurs sur la science et la technologie produits par des instances internationales (OCDE, Eurostat). Selon cette enquête « depuis 1997 et jusqu'à la date la plus récente d'obtention des données (2000), la France représente 5,2 % de l'ensemble des publications mondiales ; elle est au 5^e rang derrière les États-Unis, le Japon, le Royaume-Uni et l'Allemagne.

Cette stabilité apparente ne doit pas masquer des évolutions différentes à l'échelle des disciplines.

À titre d'exemple, la part mondiale de publications en mathématiques, – domaine de prédilection de notre pays –, en sciences de l'univers et en physique s'est accrue alors que celle en recherche médicale et en biologie fondamentale a légèrement diminué. Un autre indicateur souvent utilisé et, en tout cas, très commenté, est l'indice d'impact qui situe la visibilité de la production scientifique à partir du ratio de l'ensemble des citations reçues par les publications (et par là même reprises comme référence dans la littérature scientifique) sur le nombre de ces publications. Depuis le début des années 1990, cet indice est également stable à 0,94 mais il demeure inférieur à la moyenne mondiale (égale à 1,0 par construction) et à celle de l'ensemble de l'Union européenne (égale à 0,98). Ce décalage a été interprété comme l'un des meilleurs symptômes du "déclin" de la recherche publique. »

L'OST note cependant « qu'une telle interprétation n'est pas satisfaisante car trop globale. Cet indice d'impact est de fait très sensible à l'effet disciplinaire : ainsi, les publications dans le domaine des sciences du vivant sont bien plus citées que celles en physique ou en mathématiques. Il convient également d'examiner, discipline par discipline, les évolutions : en biologie appliquée, l'indice d'impact est devenu très élevé, supérieur à 1,15 ; ceux de la recherche médicale et de la biologie fondamentale sont faibles en France (respectivement 0,91 et 0,92) bien que sensiblement égaux à la moyenne européenne.

S'il y a un regard à porter en première intention, il serait donc sur les sciences du vivant en France ; leur part baisse légèrement et leur indice d'impact ne progresse guère pour un secteur qui est très visible et porteur. Si on ne peut parler de déclin (les évolutions ne sont pas statistiquement significatives), on peut évoquer leur stagnation. En somme, la France demeure peu spécialisée dans un domaine d'avenir »

Si on considère que ces conclusions ont été tirées à partir des données datant de plus de 4 ans, on peut s'interroger sur les conséquences de la diminution drastique des crédits que les laboratoires dépendant des grands organismes de recherche ont subi l'an passé.

Source OST lettre n°26.

14,4% de participations françaises au 5e PCRD.(*)

Ce chiffre représente la part de l'ensemble des participations françaises dans les projets du 5e PCRD (laboratoires publics et privés compris). Il situe la France en 3e position derrière l'Allemagne, qui a pris la première place, et le Royaume-Uni. Il est identique à la participation de la France au 4e PCRD. La part de coordination des projets par les laboratoires français sera un élément très important pour analyser la position globale dans le 5e PCRD. L'étude est en cours avec le soutien de la Direction de la technologie du ministère délégué à la Recherche et aux Nouvelles Technologies.

(*) *Données Cordis, traitements OST*



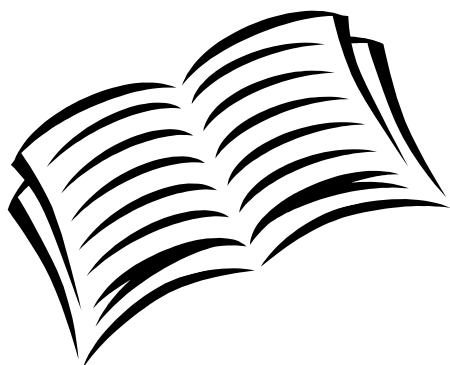
L'INSERM se développe à l'Université de Tours

2 nouvelles unités INSERM viennent d'être créées à Tours au 1^{er} Janvier 2004. L'une " Dynamique et Pathologie du développement cérébral" (U619), est dirigée par Denis Guilloteau et fait suite à l'unité 316 de Léandre Pourcelot, l'autre « Protéases et vectorisation pulmonaires » (U618) dirigée par Francis Gauthier résulte de la transformation de l'EMI-U 0010. L'EMI 0211 "Nutrition, croissance, cancer" de Philippe Bougnoux est reconduite pour le nouveau contrat. Enfin, l'équipe dirigée par Pierre Charbord "Microenvironnement de l'Hématopoïèse et Cellules Souches" a obtenu le label ESPRI (Equipe soutenue par la région et l'INSERM). Si on ajoute à cela l'implication de l'INSERM dans le nouvel IFR 135 "Imagerie fonctionnelle" dirigé par Patrice Diot, le Centre de ressources biologiques (CRB, responsables Isabelle Desbois et Hervé Watier) et le centre d'investigation clinique (CIC, responsable Philippe Goupille), la moisson de ce début d'année est généreuse et de bon augure pour le développement d'une recherche performante dans les Sciences de la vie et de la santé.

A lire.....

« **La chimie dans les sciences médicales** » numéro spécial de l'Actualité Chimique est édité en collaboration avec l'Inserm. A travers une approche transdisciplinaire, ce numéro hématique fait ressortir l'intérêt des synergies entre divers domaines de la chimie (synthèse organique, chimie de coordination...) et des spécialités biomédicales (immunologie, cardiologie, cancérologie...). Les 5 grands thèmes abordés (molécules et matériaux d'intérêt médical ; imagerie, analyse et diagnostic ; mécanismes biochimiques ; cibles thérapeutiques et médicaments ; chimie et santé publique) permettent de mettre en lumière des développements innovants à l'interface de la chimie et des sciences du vivant. Cet ouvrage collectif implique des auteurs de laboratoires de l'Inserm, du Cnrs, du CEA, de l'industrie pharmaceutique et du milieu hospitalo-universitaire.

Source Lettre Inserm sem 3



Le professeur Dominique Dormont est décédé..

... le 16 Novembre, à l'âge 54 ans. Il était chef du service de neurovirologie du CEA. Il a eu un rôle majeur dans toute la problématique des maladies à prions, au plan national et international. Président du comité d'experts sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës, puis du GJS Prion, il fut l'un des conférenciers invités du 11^{ème} colloque de Biotechnocentre en 1998 où il donna une conférence passionnante sur les maladies à prions.

Quelques chiffres

Recherche et développement, dans l'industrie pharmaceutique

* Dépenses aux USA en 2000 : 115 milliards de dollars

répartis comme suit :

Essais cliniques 38%
 Criblage biologique 14%
 Synthèse/extraction 10%
 Fabrication & Contrôle 8%
 Formulation & dosage 6%
 Toxicologie 5%
 Documents 3%
 Bio disponibilité 2%
 Autres 14%

Source : Pharmaceut. Res. & Manufacturers of America

Génomique et médicaments du futur

Voici une répartition de l'impact des différents domaines liés au développement des nouveaux médicaments, selon une enquête menée auprès de grands groupes pharmaceutiques vers 2007

Protéomique 30%
 Génomique comparative et /ou fonctionnelle 26%
 Pharmacogénomique 22%
 Bioinformatique 14%
 Criblage à haut débit 8%

Source : Business Communications Co

Les groupes sanguins

Suite à divers courriers reçus récemment, voici une série d'éléments pour vérifier la véracité du contenu des messages à la recherche de donneurs « rares »

Fréquence des différents groupes sanguins :

Types	Distribution %
O ⁺	1 personne sur 3 38.4
O ⁻	1 personne sur 15 7.7
A ⁺	1 personne sur 3 32.3
A ⁻	1 personne sur 16 6.5
B ⁺	1 personne sur 12 9.4
B ⁻	1 personne sur 67 1.7
AB ⁺	1 personne sur 29 3.2
AB ⁻	1 personne sur 167 0.7

En cas de transfusion, quel sang puis-je recevoir ?

Sang du Donneur:

O⁻ O⁺ B⁻ B⁺ A⁻ A⁺ AB⁻ AB⁺

 AB⁺ * * * * * AB⁻ * * * *
 A⁺ * * * *
 A⁻ * * *
 B⁺ * * * *
 B⁻ * * *
 O⁺ * * *
 O⁻ * *
 Sang du Receveur

L"omique": logique ou c'omique?



Terminologie des mots en « omique » en français ou en « omics » en anglais.

Épigénomique : concerne les effets épigénétiques environnementaux et développementaux, (incluant la méthylation de l'ADN) sur la fonction des gènes.

Génomique : concerne l'étude des gènes et de leur rôle dans le développement et la croissance ainsi que dans le contrôle et l'induction des structures biologiques et de leurs fonctions.

Génomique chimique : concerne le criblage des composés chimiques par rapport aux gènes et à leurs produits : identification et validation des cibles thérapeutiques.

Génomique fonctionnelle : de la génomique structurale aux fonctions biologiques : concerne les rôle, régulation et activité des gènes.

Génomique structurale : concerne les aspects physiques du génome avec la construction et la comparaison des cartes génomiques et des séquences ainsi que la découverte, la caractérisation et la localisation des gènes.

Glycomique : concerne l'ensemble des glycoconjugués : « glycome », d'une cellule, d'un tissu, ou d'un organisme incluant leur synthèse, leur structure, leur régulation, leurs interactions, leur fonction, leur rôle.

Glycomique structurale : concerne les aspects structuraux y compris conformationnels de l'ensemble des composants d'un glycome.

Glycomique fonctionnelle : concerne les interactions, entre glycannes et protéines, qui médiatisent le trafic intracellulaire, l'adhésion cellulaire, la reconnaissance cellulaire et les fonctions des systèmes de défense (système immunitaire, par exemple).

Lipidomique : concerne l'étude qualitative et quantitative de tous les lipides d'une cellule et la détermination des mécanismes moléculaires qui sous-tendent leurs fonctions cellulaires.

Métabolomique ou métabonomique : concerne l'étude qualitative et quantitative de tous les métabolites d'une cellule ou d'un organisme.

Métallomique : concerne les métallobiomolécules, incluant l'analyse des métaux, semi-métaux et hétéro-éléments dans les biomolécules.

Pharmacogénomique : concerne les relations entre réponse d'un médicament et données génétiques.

Protéogénomique : concerne l'ensemble de la génomique, de la protéomique, des petites molécules et de l'informatique.

Protéomique : étude du protéome, c'est à dire de toutes les protéines d'un organisme : séparation et identification de toutes les protéines d'une cellule, d'un tissu, d'un organe, etc.

Protéomique fonctionnelle : détermination de la fonction des protéines et de leurs interactions à l'intérieur des cellules et entre cellules.

Protéomique structurale : étude structurale de toutes les protéines d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme.

Rétrogénomique : approche en sens inverse de la génomique.

Rétroprotéomique : approche en sens inverse de la protéomique

Ribonomique : concerne les mARN qui fixent des protéines.

Toxicogénomique : ensemble combinant la toxicologie, la génétique, la biologie moléculaire et l'environnement pour préciser la réponse des organismes vivants aux stress environnementaux et agents toxiques

Transcriptomique : concerne l'ensemble des ARNm transcrits d'une cellule dans diverses conditions.

Thèses soutenues

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

Université d'Orléans

28 octobre 2003

Duclos Stéphanie

"Etude par mutagenèse dirigée et modélisation moléculaire du site actif de l'UDP-N-acétylgalactosa-amine: polypeptide N-acétylgalacto-saminyltransférase 1".

D i r e c t e u r d e t h è s e : V . P I L L E R

23 octobre 2003

Lafarguette Florian

"Identification et caractérisation de gènes régulés lors de la formation du bois de tension chez le peuplier"

Directeur de thèse: G. PILATE

22 octobre 2003

Bouazik Karima

"Etude d'un modèle de relations tripartites cône-insecte-champignon: rôle de la punaise des graines Orsillus depressus Dallas Heteroptera: Lygaeidae) dans la vécation du champignon pathogène d'origine exotique, Seiridium cardinale (Wag) Sutton & Gibson responsable, de la maladie du chancre du Cyprès en Algérie"

Directeur de thèse: A. ROQUES

4 novembre 2003

Aucagne Vincent

"Sels de phosphonium soufrés et réaction de Wittig anomérique. Evaluation d'alditols vinylthiofonctionnalisés-nouveaux outils pour la cyclisation stéréocontrôlée"

Directeur de thèse: P. ROLLIN

28 novembre 2003

Labbe Marine

"Vers des modèles murins d'aneuploidie pour la région Hrmt111-Cstb homologue à la partie télomérique du chromosome 21 humain"

Directeur de thèse: Y. HERAULT

27 novembre 2003

Rondanino Christine

"Importation nucléaire de protéines et de plasmides par des osides caryophiles"

Directeur de thèse: M. MONSIGNY

26 novembre 2003

Godin Guillaume

"Synthèse de glycomimétiques en série imino-C-glycoside"

Directeur de thèse: O. MARTIN

21 novembre 2003

Robert Fabienne

"Aspects ultrastructuraux et neurochimiques des astrocytes et des neurones en culture: influence des antibiotiques"

Directeur de thèse: T. Hévor

19 décembre 2003

Mozziconacci Jean-Christophe

Suite...

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

Université de Tours

17 octobre 2003

Pillon Delphine

"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

10 octobre 2003

Gelez Hélène

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

Directeur de thèse: C.FABRE NYS

23 octobre 2003

Luangsay Souphalone

"Rôle du récepteur CCR5 dans la migration des lymphocytes intraépithéliaux au cours de l'infection intestinale par Toxoplasma Gondii."

Directeur de thèse: D.BUZONI GATEL

29 octobre

Carion Alexandra

"Rôle du microenvironnement médullaire dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques."

Directeur de thèse: C.BINET

30 octobre 2003

Cerede Odile

"Etude des mécanismes moléculaires de l'attachement et de l'invasion des cellules hôtes par toxoplasma gondii : rôle des protéines micronemes."

Directeur de thèse: B.BOUT

4 novembre 2003

Rachinel Nicolas

"Toxoplasma gondii induit une éléite chez les souris C57BL/6 : identification de l'antigène responsable."

Directeur de thèse: D.BUZONI GATEL

10 novembre 2003

Montiel Grégory

"Caractérisation des rôles de gènes homéotiques dans les processus de différenciation morphologique et métabolique des racines."

Directeur de thèse: P.DOIREAU

14 novembre 2003

Carton Guillaume

"Etude quantitative et fonctionnelle du compartiment des progéniteurs primitifs après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'homme ."

Directeur de thèse: J.DOMENECH

21 novembre 2003

Brilhault Jean-Michel

Suite des thèses et habilitations

12 décembre 2003

Lanotte Philippe

"Particularités génétiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au cours de la mucoviscidose et identification d'une neuraminidase."

Directeur de thèse: R.QUENTIN

15 décembre 2003

Papon Nicolas

"Implication de systèmes histidine-aspartate kinase dans la transduction des signaux cytokinine et ethylène, inducteurs du métabolisme alcaloïdique chez *Catharanthus roseus* (L.) G.DON"

Directeur de thèse: J.CRECHE

16 décembre 2003

De Charry Diot Elisabeth

"Etudes des mécanismes de l'Inflammation pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique."

Directeur de thèse: E.LEMARIE

18 décembre 2003

Blanchard Emmanuelle

"Etude de la Morphogénèse de pseudo-virions du virus de l'Hépatite C."

Directeur de thèse: D.BRAND

19 décembre 2003

Voisin Mathieu

"Immunosuppression et physiopathologie pulmonaire : infection aigue par *Toxoplasma gondii*."

Directeur de thèse: F.VELGE-ROUSSEL

Habilitation à diriger des recherches

TARAGNAT Catherine

Le 3 octobre 2003

DROUAULT MEVELEC Marie-Noëlle

Le 17 octobre 2003

JACTEL Hervé

le 21 octobre 2003

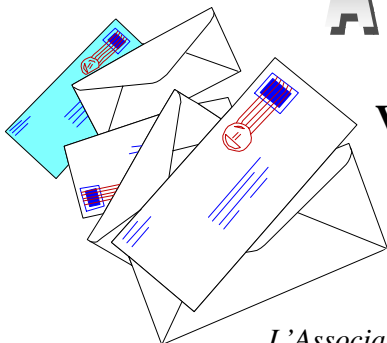
BRESSAC Christophe

Le 31 octobre 2003

LETERRIER Christine

Le 14 novembre 2003

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.

*Merci de bien vouloir soutenir **Biotechnocentre** dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 2004*

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 :

Veuillez 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 Christian Breton
UAGPF-INRA Orléans, BP 20619 Ardon - 45 166 Olivet
Tél : 02.38.41.78.71 - Fax : 02.38.41.78.79
Christian.breton@orléans.inra.fr