

# LETTRE D'INFORMATION

N°43

Juillet 2005

## SOMMAIRE

Editorial du Président.....	1
XVIII <sup>ème</sup> Colloque BTC : programme provisoire.....	3
Une équipe en région centre : « Virus et pseudovirus : Morphogénèse et antigénicité ».....	4
Fiche technique :« Culex...le moustique qui pique ».....	6
R & D en partenariat Public- Privé : « Médicaments radiopharmaceutiques » .....	7
Entreprises biotechnologiques et notre région : quelques brèves....	8
Pôles de compétitivité.....	9
Bilan des financements depuis 2002.....	10
Les publications dans Biology of the Cell.....	12
Nous avons lu pour vous.....	13
Thèses soutenues.....	14
Appel à cotisation.....	12

---

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:  
Norbert Bromet, Francis Gauthier, Denis Guilloteau, Daniel Locker  
Secrétariat: Nathalie Chevalier

# Editorial du Président

Je souhaiterais développer dans cet éditorial estival trois points importants: les résultats de l'appel à propositions, le 18<sup>ème</sup> colloque et les publications dans la revue *Biology of the Cell*.

Concernant l'appel à propositions, nous venons de terminer son processus d'évaluation avec une nouveauté par rapport aux années précédentes puisque les réponses pouvaient faire intervenir une collaboration entre des chercheurs de différentes régions. Conformément au souhait du Conseil Régional le porteur principal du projet devait être un laboratoire de la Région Centre. Nous avons reçu douze projets, la plupart d'une excellente qualité scientifique. Chacun d'eux a d'abord été évalué par deux experts extérieurs à la Région Centre et a subi une analyse scientifique approfondie. Les rapports d'expertises des projets ont ensuite été analysés par les conseils d'administration et scientifique de Biotechnocentre afin de déterminer les différentes

possibilités de financements vis à vis des instances régionales.

Sept projets dont l'excellence correspondait aux critères scientifiques et susceptibles d'être financés ont été retenus ; vous pouvez en consulter la liste dans les pages qui suivent. Il est bien évident qu'il ne s'agit que de propositions de financement, la décision finale revenant aux instances régionales. Nous ne connaissons la liste des projets financés que vers le début novembre, c'est à dire au moment du colloque.

Deuxième point abordé: un colloque dont le rayonnement va croissant, celui de Biotechnocentre, le 18<sup>ème</sup> et le second à se dérouler au domaine de Fondjouan à Mur de Sologne. Après avoir essuyé les plâtres l'an dernier, nous devrions avoir cette année

plus de confort à tous les niveaux : qualité des projections, hôtellerie, restauration .... Dans les pages qui suivent vous trouverez une ébauche du programme. Parmi les personnalités extérieures qui ont déjà répondu positivement citons Philippe Jeanteur Professeur des Universités à Montpellier II, qui nous parlera de l'épissage alternatif, Khaled Meflah Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à Nantes qui devrait faire le point sur le Cancéropole, Isabelle Maridonneau-Parini Directeur de Recherche à Toulouse qui devrait nous parler de la phagocytose et enfin pour la partie végétale, Serge Delrot, Professeur à l'Université de Poitiers qui nous parlera de sève et de conductivité chez les végétaux.

Nous vous communiquerons très prochainement par courrier électronique et sur le site de l'association le programme final du colloque. Nous comptons sur une participation massive des chercheurs de la Région pour assurer la réussite et, par conséquent, la pérennité de cette manifestation. Nous étions l'an dernier cent trois présents et nous devons faire mieux cette année et démontrer ainsi le dynamisme de la recherche en Biotechnologies en Région Centre.

Le dernier point relatif à cette forte activité du premier semestre concerne les publications dans la revue *Biology of the Cell*. Sur les douze articles proposés, quatre sont définitivement retenus par l'éditeur après expertise positive. Ces articles sont très repré-

sentatifs de notre association puisque deux proviennent d'équipes orléanaises et deux d'équipes de Tours ou de sa proximité (Amboise), de plus un article provient d'une équipe de l'industrie (Pfizer) et les autres de la recherche académique (CNRS, INSERM et Université). Nos articles vont paraître sous la forme d'un couple en octobre 2005 (CBM Orléans et IEM Orléans) et un autre en janvier 2006 (INSERM Tours et Pfizer Amboise). Ils seront accompagnés d'une note de présentation de Biotechnocentre. Je tiens à souligner une nouvelle fois l'aspect très positif pour notre association de cette nouvelle politique de présentation des résultats de notre colloque. C'est pourquoi je regrette que l'appel fait dans la

précédente lettre ne se soit pas concrétisé par des propositions de publications pour le colloque 2004. Il est indispensable que nous recevions de telles propositions pour l'édition 2005 afin de poursuivre cette politique de valorisation de notre association. Elle en démontre le sérieux et la qualité scientifique et est particulièrement bien reçue au niveau régional par les personnalités officielles avec lesquelles j'ai pu m'entretenir.

Je vous donne maintenant rendez vous à tous dans la prochaine lettre de Biotechnocentre et surtout en novembre au domaine de Fondjouan pour notre colloque 2005.

*Daniel Locker*  
*Président*

Visitez notre site :

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

# XVIIIème Colloque Biotechocentre

**Conférences annoncées et titres provisoires**

**3 et 4 Novembre 2005**

**Domaine de Fondjouan (Loir et Cher)**

**Philippe Jeanteur** , CNRS UMR 5535, Institut de Génétique Moléculaire, Montpellier.

*«L'épissage alternatif : de la diversité protéique à la diversité pathologique»*

**Khaled Meflah** , INSERM U601, Institut de Biologie, Nantes.

*«Le Cancéropole : passé, présent et avenir»*

**Isabelle Maridonneau-Parini** , INSERM UMR 5089, Toulouse.

*« Hck, une tyrosine kinase spécifique des phagocytes impliquée dans les fonctions de phagocytose et de migration »*

**Denis Pompon** , CNRS CGM UPR 2167, Laboratoire d'Ingénierie des Protéines Membranaires, Gif sur Yvette.

*« Synthèse d'un médicament par une levure humanisée : l'hydrocortisone »*

**Hubert Hondermarck** , Laboratoire Biologie du Développement, USTL, Lille.

*« Protéomique et marqueurs du cancer du sein »*

**Serge Delrot** , UMR 6161 Université de Poitiers.

*« Sève et conductivité »*

\*\*\*\*\*

**Arnaud Tatibouet** , ICOA, Orléans.

*« Le couple Glucosinolate/Myrosinase chez les Crucifères. Chimio-prévention et alimentation »*

**Pascale Crépieux** , UMR 6175 INRA CNRS, Nouzilly.

*« Signalisation du récepteur à la FSH dans les cellules de Sertoli »*

**Martine Cadène** , CBM, Orléans.

*« Spectrométrie de masse pour l'étude des protéines multifonctionnelles »*

**Martine Decoville** , CBM, Orléans.

*« Epigénétique ou comment la mémoire vient aux cellules »*

**Pierre Le Neindre** , Président de l'INRA, Nouzilly.

**Philippe Vayer** , Technologie Servier, Orléans.

*« La modélisation moléculaire lors du développement des médicaments : application aux propriétés biopharmaceutiques. »*

**Philippe Bernard** , Green Pharma Orléans

*« Plantes et molécules naturelles à visée thérapeutique et cosmétique »*

**Pascale Reverdiau** , INSERM U618, Tours.

*"Le TFPI-2, un gène suppresseur de tumeur"*

# Une équipe en Région Centre

Une nouvelle équipe soutenue par  
l'INSERM et la Région à l'université de Tours :

## « Virus et pseudovirus : Morphogénèse et antigénicité »

**Directeur : Philippe Roingard**  
**Directeur Adjoint : Francis Barin**

L'équipe d'accueil EA 3856, contractualisée lors du plan quadriennal universitaire 2004-2007, vient d'être labélisée ESPRI par l'Inserm en Juin 2005).

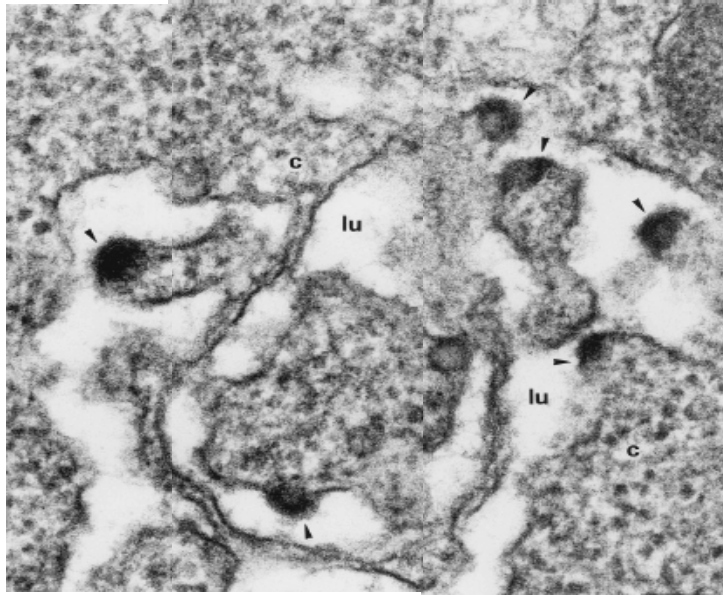
Au cours des dernières années, l'équipe a focalisé ses travaux sur le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les projets de l'équipe à court terme visent à faire progresser les connaissances sur la morphogénèse de ces deux virus, ainsi que l'impact de leur variabilité sur le contrôle de l'infection. Dans le cas du VHC, l'absence de système de propagation in vitro efficace de ce virus retarde considérablement l'étude du cycle infectieux du virus. Dans ce contexte, l'équipe s'est orientée vers la possibilité de générer des pseudo-virions du VHC. Dans le cas du VIH, la plupart des études réalisées jusqu'alors ont été effectuées avec des virus adaptés en culture in vitro, dont il a été montré qu'ils possèdent des propriétés biologiques très différentes de celles des isolats primaires infectant les patients. Ceci incite l'équipe à réévaluer l'étude de la morphogénèse du VIH par l'intermédiaire de ces isolats primaires.

Par ailleurs, ces deux virus partagent le point commun d'être associés à des infections chroniques, même si certains individus

(de l'ordre de 20-30%) parviennent spontanément à contrôler leur infection et à éliminer le virus du VHC. Les deux virus réussissent donc à échapper au contrôle par le système immunitaire, et l'infection conduit dans les deux cas à la diversification de l'isolat sous forme de quasi-espèces du fait des propriétés intrinsèques des enzymes virales et de la pression de l'hôte. Le projet à long terme de l'équipe a pour finalité de tenter de comprendre ce qui, au sein de ces virus, est en partie responsable de cet échappement en focalisant notamment sur la réponse humorale neutralisante. Il est bien évident que d'autres éléments de la réponse, innée ou cellulaire spécifique notamment T-cytotoxique, contribuent au contrôle partiel de l'infection pour le VIH, voire total pour le VHC. L'équipe souhaite cependant aborder cet aspect de la réponse neutralisante car les anticorps neutralisants sont largement impliqués dans la protection de la primo-infection (immunité stérilisante) pour de nombreux virus et constituent un élément clé dans les vaccina-

tions anti-virales efficaces. Cette réflexion et ce projet s'inscrivent dans une approche visant à tenter de comprendre en amont pourquoi la réponse neutralisante est si faible et inadaptée dans le cas du VIH, et de disposer de moyens pertinents d'analyse in vitro de la réponse neutralisante dans le cas du VHC. Le but ultime est de s'appuyer ensuite sur nos observations et résultats pour contribuer, si possible, à la conception de vaccins contre ces deux infections.

L'un des résultats majeur de l'équipe au cours des deux dernières années a été de montrer, pour la première fois, la morphogénèse de pseudo-virions du VHC en culture de cellules de mammifères, grâce à l'expression d'un ADNc sous-génomique contenant uniquement les gènes structuraux. Ce modèle représente actuellement un outil unique pour étudier la morphogénèse du VHC et certains aspects de la pathogénicité de ce virus. Par ailleurs, ce modèle pourrait déboucher, à terme, sur la mise au point d'un système permettant d'analyser les étapes précoces de l'infection et leur neutralisation éventuelle par des anticorps.



*Le modèle des pseudo-virions du VHC*

Pour le VIH, l'équipe a développé une recherche originale, basée sur l'étude des enveloppes d'isolats primaires du virus plutôt que sur des souches virales adaptées au laboratoire. Les propriétés particulières de ces souches primaires, certainement plus proches de la réalité biologique, incitent à réévaluer le trafic intracellulaire des protéines d'enveloppe du VIH et sa morphogénèse à l'aide de telles souches primaires. Par ailleurs, l'équipe dispose d'un matériel biologique très original montrant l'évolution de ces souches primaires au cours de l'infection naturelle, qui conforte l'hypothèse de l'apparition au cours du temps d'un bouclier glycanique, permettant l'échappement du virus au système immunitaire. Ce modèle sera mis à profit pour étudier la nature et l'évolution des épitopes neutralisants chez des sujets ayant développé une réponse neutralisante de large spectre.

L'activité de l'équipe s'inscrit dans une forte dynamique de reconnaissance d'un pôle enseignement et recherche de "Microbiologie-Infectiologie" au sein de notre université en relation avec l'INRA de Tours-Nouzilly. Dans le cadre de la réflexion menée sur la réforme du troisième cycle, l'équipe a été à l'initiative de la création d'une filière de formation à la recherche (Master et Thèse) permettant une découverte éclectique des différents aspects de l'infectiologie, à l'occasion d'un enseignement modulaire réparti sur 4 ans. Cette filière intitulée "Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie", est coordonnée par un des membres de l'équipe, Alain Goudeau. Dans cette même dynamique locale, l'équipe est l'une des équipes fondatrices de l'IFR 136 "Agents Transmissibles et Infectiologie" dirigée par le Dr. F. Lantier.

L'équipe comprend actuellement 6 ensei-

gnants-chercheurs (dont 5 habilités à diriger des recherches, 1 praticien hospitalier, 5 ingénieurs, techniciens et personnels administratifs, 3 post-doctorants, 5 doctorants. Sept étudiants ont soutenu leur thèse entre 2000 et 2005. Parmi eux, quatre effectuent actuellement un stage post-doctoral (deux en France, un aux Etats-Unis et un au Royaume-Uni). Un a été recruté sur un poste d'assistant à l'Institut Pasteur. Deux sont toujours membres de l'équipe : l'un sur un poste d'assistant hospitalo-universitaire (AHU) ; l'autre sur un poste de maître de conférences-praticien hospitalier (MCU-PH), après un séjour post-doctoral en Allemagne. Enfin, l'un des post-doctorants a été recruté par la société Texcell, partenaire industriel de l'équipe depuis plusieurs années.

La construction de la 2<sup>ème</sup> tranche de la faculté de médecine de Tours a permis à l'équipe d'emménager en septembre 2004 dans des locaux entièrement neufs (400 m<sup>2</sup> au 3<sup>ème</sup> étage du bâtiment Dutrochet), dans lesquels elle dispose d'un laboratoire de niveau L3 complètement équipé grâce à un cofinancement obtenu auprès de la Région Centre, le Conseil Général d'Indre & Loire et le CHU de Tours.

*Philippe Roingeard*  
Tel: 02.47.36.60.71  
roingeard@med.univ-tours.fr

# Fiche technique

## Culex ... le moustique qui pique.

Le Culex™, automate de prélèvements sanguins et biologiques tels que la bile, le liquide extra cellulaire (microdialyse du cerveau) etc..., a été décrit dans la Lettre d'information N°41 de BIOTECHNOCENTRE.

Cet automate permet de réaliser des études pharmacocinétiques sur des animaux non anesthésiés et non stressés. Il permet d'obtenir 8 à 10 prélèvements sur le même animal dans la limite des volumes autorisés (moins de 10% du volume sanguin total).

Aujourd'hui, la pompe Empis™ vient compléter cet ensemble en donnant la possibilité de réaliser une infusion du produit à administrer de façon totalement automatique. Une double vitesse d'administration d'une dose de charge permet d'atteindre rapidement l'état d'équilibre, et une dose de maintien permet de rester à l'état d'équilibre.

Elle permet l'administration de deux produits différents peuvent être co-administrés pour étudier l'influence d'un médicament sur celui que l'on veut étudier.

Cette pompe permet également de réaliser, après avoir implanté un cathéter dans l'estomac, une administration ponctuelle par voie orale, sans toucher l'animal. Ceci donne la possibilité, soit d'une dose orale répétée, soit d'une dose orale croissante, au cours d'un cycle de 2 à 3 administrations successives, dans le cadre des études de la linéarité de la pharmacocinétique.

Le nombre d'animaux mis en expérience est de ce fait réduit à 3 ou 4 au lieu de 30 en expérimentation traditionnelle. De plus, l'animal est son propre témoin dans la comparaison des résultats après voie orale/voie intra veineuse ou de la linéarité de la pharmacocinétique.

La mesure de l'accumulation de médicament se fait

aisément par comparaison des situations:

aire sur la courbe plasmatique après dose répétée, rapportée à l'aire sous la courbe plasmatique après dose unique.

Voici donc un automate mis à disposition des pharmacocinéticiens, dans l'esprit du respect de l'animal et dans l'optique de la réduction considérable du nombre d'animaux mis en expérimentation.

Toute la traçabilité de l'expérimentation apportée par la saisie automatique des paramètres procure une facilité dans la préparation du rapport et dans l'archivage des données.

Biotec Centre vient d'acquérir son deuxième Culex, ce qui porte son équipement à huit cages individuelles et douze Culex ont été acquis par des laboratoires pharmaceutiques Européens.



*Remarque :*

*Culex est le nom latin du « moustique » et Empis est le nom d'un scarabée.*

*Norbert Bromet*

*Directeur de la Société Biotec Centre*

*Orléans, Tel: 02.38.76.20.60, n.bromet@biotec-dmpk-adme.com*

# R&D en partenariat Public-Privé

## Médicaments radiopharmaceutiques :

*Université de Tours / INSERM U-619 et les laboratoires Cyclopharma*

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments marqués par des isotopes radioactifs émetteurs de rayonnement gamma ou bêta plus. Ils permettent de visualiser des cibles moléculaires (récepteurs, transporteurs, enzymes...) par méthode scintigraphique (imagerie moléculaire).

Il est ainsi possible d'aider au diagnostic précoce de maladie et au suivi de l'efficacité des traitements en mesurant la densité d'une cible moléculaire spécifique de cette maladie (ex: transporteur de la dopamine pour la maladie de Parkinson, plaques amyloïdes pour la maladie d'Alzheimer, transporteur du glucose pour la maladie cancéreuse).

Ces méthodes scintigraphiques reposent d'une part sur l'équipement lourd (gamma et PET caméra) et sur les médicaments radiopharmaceutiques d'autre part. Ces derniers du fait de leur demi-vie doivent être produits le plus proche possible du service de médecine nucléaire utilisateur et du fait de leur spécificité doivent être aussi nombreux que les cibles moléculaires à explorer.

Les Laboratoires Cyclopharma sont spécialisés dans la production d'émetteur bêta plus [ $^{18}\text{F}$ ] à l'aide d'un cyclotron et dans la production de déoxyglucose marqué au fluor 18 (produit commercialisé avec AMM). Actuellement ce laboratoire dispose de trois sites de production (Nice, Toulouse et Clermont Ferrand). Afin d'approvisionner les services de médecine nucléaire de la région Centre et des ré-

gions voisines, un quatrième site va être installé à Tours en 2006.

Le choix de Tours repose sur la situation géographique et sur la possibilité de développer un partenariat de recherche avec l'Université de Tours (Laboratoire de Biophysique, INSERM U619) qui a une large expérience dans ce domaine.

Ce partenariat Privé-Public a pour objectif:

- la recherche et le développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques pour le diagnostic et le suivi de traitement en
  - neurologie et psychiatrie
  - cancérologie
  - cardiologie
- La production et la mise à disposition de médicaments émetteurs bêta plus pour la recherche sur les modèles animaux et pour la recherche clinique.

Le centre sera équipé d'un cyclotron, d'un centre de production industrielle, de laboratoires de radiochimie, d'un centre d'imagerie petit animal (micro PET). Le micro PET sera utilisé en partenariat avec le Centre d'imagerie d'Orléans.

Ce centre aura vocation à répondre aux besoins en imagerie moléculaire pour la recherche sur l'animal et la recherche clinique de toutes les équipes de la région.

L'ouverture est prévue au cours du premier semestre 2006.

Des programmes de recherche nationaux et européens sont déjà engagés entre l'Université et les Laboratoires Cyclopharma.

- . Programme Réseau National Technologie Santé (RNTS) « Fluopark »
- . Programme européen 6PCRD : DIMI
- . Programme Biotechnocentre.

*Contact :*

Denis GUILLOTEAU,  
INSERM U619,  
Tel: 02 47 47 86 51,  
guilloteau@univ-tours.fr

Entreprises biotechnologiques dans la région centre :  
quelques brèves ...

### **VWR International investit à Briare**

Implantée à Briare, l'unité de VWR International (fabrication de réactifs et de principes actifs pour laboratoires) engage un investissement qui devrait être compris entre 4 et 5 M€. Le programme vise à réaménager toute la section de fabrication et de stockage de produits inflammables.

### **Sanofi-Aventis investit à Amilly**

Le site Sanofi-Aventis d'Amilly, en banlieue de Montargis, va investir 5 M€ pour la production de Micropakine, la nouvelle forme galénique d'un traitement contre l'épilepsie. Une dalle de 420 m<sup>2</sup> va être construite pour abriter, à terme, trois tours de granulation. Une deuxième ligne de conditionnement, entièrement automatisée, sera aussi installée ; elle doublera une première ligne, semi-automatisée, qui fournit actuellement le médicament au marché autrichien.

### **Biophéla ferme son unité de Chambray-les-Tours**

L'unité de Chambray-les-Tours du façonnier pharmaceutique Biophéla (environ 55 salariés) devrait fermer ses portes dans les prochaines semaines. L'unité, spécialisée dans les formes liquides avait été mise en vente en avril dernier dans la foulée du placement en redressement judiciaire de la société effectif depuis octobre 2004. De multiples contacts ont été pris avec des repreneurs potentiels mais aucune de ces démarches n'a pu aboutir dans les délais requis, ce qui ne compromettrait pas totalement l'opération de cession toujours à l'étude .

### **Chemineau s'adosse à un capital investisseur**

Le fond TCR Industrial Partners va devenir l'actionnaire majoritaire des Laboratoires Chemineau, le façonnier pharmaceutique de Vouvray

*Source : LettresValloire 2005*

# Pôles de compétitivité

## Le pôle "Sciences de la beauté et du bien-être" est l'un des 2 pôles retenus en région Centre

Le gouvernement a rendu publique le 12 Juillet la liste des 67 sites sélectionnés en France pour accueillir des « pôles de compétitivité », dont 15 sont de dimension mondiale. Une enveloppe globale de 1,5 milliard d'euros sur trois ans sera allouée même si les six sites les plus importants bénéficieront d'un traitement privilégié et spécifique selon le premier ministre.

Porté par l'association « Cosmetic Valley » qui fédère, essentiellement en Eure-et-Loir et dans le Loiret, des industriels de grand renom (Guerlain, Paco Rabanne, Pacific Europe, Shiseido, Christian Dior), le pôle "Sciences de la beauté et du bien-être" représente un vivier de près de 15 000 emplois.

Si la Cosmetic Valley peut paraître parsemée de sites de production sans

véritables ressources en R&D, elle recense cependant 600 emplois de chercheurs. Les équipes restent toutefois concentrées sur quelques sites phares, tels ceux de Christian Dior dans le Loiret, Yves Saint-Laurent Beauté dans l'Eure et L'Oréal dans les Yvelines. Les responsables du futur pôle beauté et bien-être ont identifié une douzaine de programmes de recherche (cosméto-textile, élaboration de substances natu-

relles de conservation).

Parmi les autres sites nationaux concernant les biotechnologies citons "Molécules, innovations thérapeutiques" à Illkirch-Graffenstaden, "Virologie Chimie" à Lyon, "Cancer biosanté" à Toulouse, "Santé et nutrition" à Loos, "Santé, cancer, infectiologie" à Paris, "Santé et nutrition" à Dijon ou encore "Filière végétale" à Angers et "Agrosanté" à Bordeaux.



Source : DATAR

# Les financements par BIOTECHNOCENTRE

## *Résultats de l'appel à propositions 2005 :*

Sept dossiers ont été retenus parmi les douze expertises. Ces projets sont proposés au financement auprès de la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technique (DRRT), du Conseil Régional et des Conseils Généraux.

**Beaumont Catherine** INRA Tours, Guillem Bernard, Couvoir du Moulin Brulé (37) et Velge Philippe, INRA Tours .

*« Résistance génétique au portage de salmonelles chez le canard : estimation de l'héritabilité et recherches des zones du génôme impliquées »*

**Bénédicti Hélène** CBM CNRS Orléans et J.V. Barnier NBCM UPR9040-CNRS, Gif sur Yvette.

*« Régulation de la protéine NF1, responsable de la neurofibromatose »*

**Brignolas Franck** LBLGC Université Orléans, Dreyer Erwin INRA Nancy, Villar Marc INRA Orléans, Lieuter LBLGC Université Orléans et D.Mess Moulin de Bariteau à Beuxes (86)

*« Diversité de l'efficacité de l'utilisation de l'eau chez le peuplier, relation avec la diversité et les dégâts de l'entomofaune associée »*

**Decoville Martine** CBM CNRS Orléans et Frédérique Péronnet UMR7622 Paris 6

*« Caractérisation des complexes chromatiniens impliquant les protéines DSP1 et CORTO chez Drosophila melanogaster, identification de leur gènes cibles »*

**Jourdan Marie-Lise** INSERM E211 Tours, JL Dacheux INRA Tours et Gabriel Ricolleau Hopital Nantes

*« Effet des acides gras oméga-3 d'origine marine sur le protéome d'une lignée de cancer du sein »*

**Maurel Marie-Christine** UMR 6175 INRA Tours et Christelle Barboni P. A. R. I. S Société, Compiègne.

*« Développement d'anticorps monoclonaux anti-FSH et anti-LH ovines, à effet potentialisant, en vue d'élaborer une méthode alternative aux traitements hormonaux utilisés pour la maîtrise des cycles sexuels chez ovins et les caprins »*

**Reverdiau Pascale** INSERM U618 Tours et Stéphanie Lerondel CDTA CNRS Orléans

*« Rôle du TFPI-2 dans l'invasion et la dissémination métastatique de cellules tumorales pulmonaires. »*

# Les financements par BTC, suite...

## en 2004

Guilloteau Denis	INSERM U619 Tours	Laboratoires cyclopharma St Beauzire (63)
Développement d'un médicament radiopharmaceutique parqué au fluor 18, pour l'exploration en TEP de la maladie de Parkinson.		
Maury Stéphane	LBLGC Univ Orléans	Advanta Gomiecourt (62)
Mise au point d'un test diagnostique de la vernalisation d'une plante de grande culture : la betterave sucrière.		
Vecellio-None Laurent	INSERM U618 Tours	La diffusion technique française St Etienne (42)
Développement d'un nébulisateur à haute sécurité pour la chimiothérapie par aérosol.		
Billiald Philippe	INRA 483 Univ Tours	Entreprise en émergence (45)
Anticorps recombinants thérapeutiques contre <i>Cryptosporidium parvum</i> .		

## en 2003

Audrey Oudin	EA 2106 Univ. Tours	Charles Zelwer CNRS Orléans
La voie du méthyl érythritol phosphate, nouvelle source de production de molécules isoprénoïdes chez les bactéries, les apicomplexa et les végétaux. Clonage et étude d'expression du gène crGCPE. Cristallisation et structure de la protéine recombinante.		
Laurent Fabrice	INRA Tours	Ryffel CNRS Orléans
Immunostimulation des animaux nouveaux nés pour augmenter la résistance à la cryptosporidiose : rôle des Toll-like récepteurs.		
Stéphanie Lerondel	CNRS Orléans	Joël Guillemain Biopharm Consulting
Phénotypage à haut débit de souris transgéniques et mutantes par imagerie morphologique et fonctionnelle en condition sanitaires contrôlées		
Valérie Benetaux	ICOA CNRS Orléans	F.Trovero Sté Key-Obs Orléans
Synthèse de molécules sérotoninergiques et anti-radicalaires : outils de recherche et voie thérapeutique pour l'aide au sevrage alcoolique.		
Rachid Rahmouni	UPR 4301 CNRS Orléans	Ph. Bernard Greenpharma SA Orléans
Développement d'un crible génétique pour rechercher dans des extraithèques des molécules actives dont la cible pharmacologique est un complexe ARN-protéine : application à la recherche d'anti-viraux.		

## en 2002

Annie-Claude Roche	CBM-CNRS Orléans	J.P.Abastado LUTI/IDM Paris
Immunothérapie anticancéreuse : vectorisation d'antigènes tumoraux par des glycoconjugués spécifiques des lectines des cellules dendritiques		
Yves Bigot	Univ Tours	Jay-Allemand INRA Orléans
Etiquetage réversible de gènes par le transposon marinier Mos-1 : définition des potentiels en génomique fonctionnelle chez les plantes.		
G.Lalmanach	Univ. Tours	N.Bromet Société Biotech Centre
Régulation du métabolisme de peptides pro-inflammatoires, les kinines, par les protéases à cystéine lors de pathologies pulmonaires inflammatoires.		
Y.Hérault	CNRS Orléans	F.Trovero Société Key-Obs Orléans
Vers une étude génétique du rôle de l'intersectine 1 dans le modèle Ts65Dn de la trisomie 21		

# Publications et Biotechnocentre

Suite à l'appel à proposition de Biotechnocentre de soumettre des articles originaux à la revue *Biology of the Cell* (impact factor 2.16), quatre manuscrits associés au 16<sup>ème</sup> colloque (2003) ont été retenus par la revue et sont consultables sur le site de « *Biology of the Cell* » :

<http://www.biolcell.org/boc/imps/toc.htm>

1) *"DSP1, a Drosophila HMG protein, is involved in spatio-temporal expression of the homoeotic gene Sex combs reduced"* Aurélien Rappailles, Martine Decoville and Daniel Locker. Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, ORLEANS .

2) *"Training and aging modulate the loss-of-balance phenotype observed in a new ENU-induced allele of Otopetrin1"* Vanessa Besson, Valerie Nalesso, Alexandre Herpin, Jean-Charles Bizot, Nadia Messaddeq, Raymond Romand, Anne Puech, Veronique Blanquet and Yann Herault. CNRS.IEM, Institut de Transgénose, ORLÉANS .

3) *"Active cathepsins B, H, K, L and S in human inflammatory bronchoalveolar lavage fluids"* Carole Serveau-Avesque, Michèle Ferrer - Di Martino, Virginie Hervé-Grépinet, Eric Hazouard, Francis Gauthier, Elisabeth Diot and Gilles Lalmanach. INSERM U618, Université François Rabelais, TOURS .

4) *"Cytochrome P450 expression-induction profile and chemically mediated alterations of the WIF-B9 cell line"* Christine P Biagini, Virginie Bender, Françoise Borde, Eлоdie Boissel, Marie-Claire Bonnet, Marie-Thérèse Masson, Doris Cassio and Stephan Chevalier. Molecular and Cellular Toxicology, Pfizer, AMBOISE .

# Nous avons lu pour vous...

## Des têtes brûlées qui se moquent des lois de Mendel !

L'article de RE Pruitt, paru dans la revue Nature du 24 mars 2005, risque de modifier quelque peu nos conceptions de la génétique dans les années à venir.



D'après les lois de Mendel apprises dans notre jeunesse, tout individu hérite pour moitié des gènes de son père et pour moitié des gènes de sa mère. Ce dogme vient d'être battu en brèche par des résultats concernant un mutant dit *hothead* (tête brûlée) chez la petite crucifère modèle, *Arabidopsis thaliana*.

Ce mutant se distingue par un développement anormal avec notamment la fusion de plusieurs organes. D'une façon tout à fait surprenante, l'autofécondation des mutants homozygotes pour une mutation ponctuelle dans le gène *hothead*, produit une descendance avec environ 10% d'individus non mutants.

Ce résultat, obtenu pour onze mutations différentes du même gène, est particulièrement curieux, dans la mesure où la séquence sauvage du gène est absente des chromosomes des parents. Les auteurs ont écarté plusieurs hypothèses évidentes comme la possibilité d'une contamination, la présence d'un point chaud de mutation ou la correction de l'allèle mutant sur une copie localisée à un autre endroit du génome par un processus de conversion génique.

Face à un tel phénomène, ces auteurs ne résistent pas à la tendance actuelle, faire appel à l'épigénétique, en proposant un mécanisme selon lequel la version correcte du gène serait présente sous forme d'un ARN transmis des « grands parents » aux « petits enfants ». Le gène muté serait corrigé grâce à cette séquence d'ARN qui jouerait le même rôle que les caches des ordinateurs conservant des informations de manière invisible.

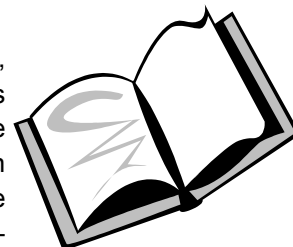
Les expériences de Mendel sur le pois avaient permis d'établir les bases de la génétique formelle classique. La découverte des éléments transposables par B. McLintock chez le maïs avait constitué la première vraie entorse aux lois de Mendel.

Le rôle inattendu de l'ARN (interférence ARN) dans l'inhibition de l'expression des gènes avait été mis en évidence par R. Jorgensen en 1990 chez le Pétunia. L'Arabette va-t-elle entrer dans le cercle des végétaux qui ont révolutionné la génétique formelle ?

Bien entendu, il faut comme en toute chose raison garder et analyser ce phénomène en détail pour éliminer d'autres hypothèses plus conventionnelles comme par exemple la possibilité de transferts horizontaux de matériel génétique. Gageons toutefois que ces résultats très spectaculaires ne resteront pas sans lendemain et susciteront de nombreuses expériences.

D.LOCKER

*Lolle S., Victor J., Young J. and Pruitt R. Genome-wide non-mendelian inheritance of extragenomic information in Arabidopsis. Nature 434, 505-509 (2005).*



# Thèses soutenues

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

## Université d'Orléans

24 mars 2005

**Sonja GADZOVSKA**

« Production de métabolites secondaires par les cultures de cellules et de tissus d'*Hypericum perforatum* L. Effets de divers facteurs exogènes. »

Directeur de thèse: C. Joseph

\*\*\*

20 Avril 2005

**Nadia GOUE**

« de l'expression de gènes par type cellulaire dans le cambium de peuplier (*Populus trichocarpa* x *P. deltoïdes* var *Bolaere*). »

Directeur de thèse: P. Label

\*\*\*

24 mai 2005

**Mélanie DUNEAU**

« Galig : un nouveau gène humain inducteur de la mort cellulaire. »

Directeur de thèse: A. Legrand

\*\*\*

30 juin 2005

**Corinne BURE**

« Fragmentation dans une source à électronébulisation de biomolécules de synthèse : Peptides thioester, acétal, aldéhyde et oligonucléotides bromés. »

Co-Directeurs de thèse: A. Delmas et C. Lange

## Université de Tours

18 avril 2005

**Diane LEMENAGER-HOUDUSSE**

« Effet du stress oxydatif et de la régulation hormonale sur la production d'alcaloïdes dans des suspensions cellulaires de *Catharanthus roseus*. »

Directeur de thèse : M. Rideau

\*\*\*

16 mai 2005

**Laurent DACHEUX**

« Cinétique d'exposition des épitopes majeurs de neutralisation à la surface des glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 au cours de l'infection naturelle. »

Directeur de thèse : F. Barin

\*\*\*

20 juin 2005

**Guillaume CARPENTIER**

« Vectorisation de gène à l'aide de pseudo-particules virales de papillomavirus humain de type 16 : application au ciblage du transfert de gène vers les cellules pulmonaires et au développement de vecteurs moins immunogènes. »

Directeur de thèse : P. Coursaget

\*\*\*

23 juin 2005

**Hanaa BERRADI**

« Mise en évidence de la glucokinase dans le foie et le pancréas de poulet et de canard. Etude de sa régulation nutritionnelle. »

Directeur de thèse : M. Taouis

\*\*\*

28 juin 2005

**Lea LANSADE**

« Le empérament du cheval - Etude théorique - Application à la sélection des chevaux destinés à l'équitation. »

Directeur de thèse : F. Lévy

\*\*\*

Habilitation à diriger des recherches:

24 mai 2005

**Martine CADENE**

\*\*\*

24 juin 2005

**Sylvain ROUTIER**

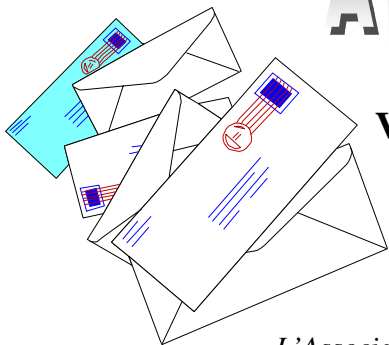
\*\*\*

28 juin 2005

**Norbert GARNIER**

\*\*\*

# 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.
- participer à la formation, notamment des jeunes chercheurs, en organisant les Colloques de Seillac.
- communiquer aux 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 2005*

*Dupliquez ce document pour vos équipes et faites-le remplir autour de vous*

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

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle:

Tél :

Fax :

courriel :

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

- 30 € membres actifs (chercheurs, enseignants, industriels)
- 20 € étudiants

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