

# LETTRE D'INFORMATION

PÔLE BIOTECHNOLOGIQUE DE LA RÉGION CENTRE

Novembre 2005

• Editorial du Président	1
• Laboratoire en Région Centre : Agro-Bio	3
• Santé : molécule inhalée contre le diabète	4
• Biocarburants : énergie du futur ?	5
• L'INSERM en Région Centre	7
• Innovation : les plantes à traire	9
• Séquençage du génome	10
• Prix Nobel de médecine et chimie	11
• Développement de médicaments: la règle des cinq	13
• Santé : les effets bénéfiques de l'huile d'olive	14
• Grippe aviaire : le Tamiflu de Roche	15
• Soutien aux Biotechnologies	15
• L'espace ADOCT	16
• Banque d'anticorps	17
• Thèses	18
• Vous et votre région	19

## SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:  
 Marc Bertrand, Jean-Claude Chenieux, Gérard Dubray, Sophie Gault,  
 Francis Gauthier, Daniel Locker, Michel Monsigny, Valentine Panel  
 Secrétariat: *Nathalie Chevalier*



Région Centre

Le 18<sup>ème</sup> colloque de Biotechnocentre se déroulera les 3 et 4 novembre au domaine de Fondjouan. Comme les autres années, sa programmation est très diversifiée avec cependant un thème dominant concernant plusieurs domaines de la cancérologie. Rappelons que ce thème est soutenu prioritairement par notre partenaire privilégié le Conseil Régional.

L'un des enjeux actuels de la recherche fondamentale et appliquée est l'identification des processus impliqués dans l'apparition des cancers et le développement de nouvelles molécules actives contre la maladie. Ces domaines seront abordés par des chercheurs de renommée internationale issus du milieu académique et de deux entreprises industrielles de la Région Centre : GreenPharma et Servier. En outre, une conférence fera le point sur le développement futur des cancéropoles mises en place récemment.

Plusieurs autres sujets fondamentaux seront abordés : la diversité protéique, les développements récents des nanotechnologies et les améliorations de la productivité végétale (encore un thème soutenu par le Conseil Régional). Nos collègues de la Région Centre viendront par leurs présentations orales démontrer le dynamisme de leurs recherches en Biotechnologies. Comme les autres années nous donnerons la parole aux étudiants en cours de thèse par l'intermédiaire d'affiches et d'un exercice oh

combien difficile, leur présentation orale en 5 minutes !. Je ne doute pas que l'ensemble des sujets abordés va alimenter de nombreuses discussions lors du colloque et l'on peut parier sur le succès scientifique de cette manifestation.

Rappelons qu'en réunissant autour de plusieurs thèmes des acteurs de la recherche provenant des milieux académique et industriel, ce colloque a pour objectif de contribuer à l'éclosion de nouvelles collaborations. Il doit également aider les jeunes chercheurs et doctorants à s'intégrer dans le monde de la recherche dans un contexte particulièrement difficile pour eux. Biotechnocentre aura rempli sa mission si elle a contribué à renforcer l'efficacité et selon un terme à la mode, la « lisibilité » de la recherche en Biotechnologie en Région Centre.

Pour terminer, je voudrais remercier le Conseil Régional sans qui ce 18<sup>ème</sup> Colloque ne pourrait pas avoir lieu. Je voudrais également remercier mes collègues des deux conseils, administration et scientifique qui ont permis le maintien de ce colloque à un très haut niveau scientifique en proposant le programme que vous avez entre les mains. Enfin bien sûr et par avance je remercie vivement tous les orateurs qui ont accepté de faire une présentation. Je souhaite à chacun d'entre vous un excellent colloque 2005.

En dehors de notre colloque, j'aimerais attirer votre attention sur plusieurs points importants pour l'avenir de l'association :

- Lors du prochain appel à propositions nous vous donnerons les nouvelles dispositions proposées par les différentes instances régionales et départementales afin de mieux cibler les demandes. Nous aurons sans doute un cadre plus précis avec notamment plusieurs mots clés pour préciser les demandes.
- Nous aurons très prochainement un site internet qui devrait mieux fonctionner qu'actuellement. Nous pourrions faire passer cette lettre « en ligne » sur le site et actualiser les références au colloque ; par ailleurs nous devrions pouvoir faire plus simplement les inscriptions au colloque.
- Dernier point et non des moindres, comme vous pouvez le constater sur différents documents, nous avons enfin un logo ! L'accord ne se fit pas sans mal sur ce «serpent de mer» qui rampe depuis plusieurs années.....

En conclusion et en référence à des discussions récentes avec les représentants de la Région, nous devons réfléchir tous ensemble sur l'avenir et le développement de Biotechnocentre . Gardons en tête cette phrase de Dobzansky «Rien en biologie n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution", unissons nos efforts et faisons preuve d'encore plus de dynamisme pour faire évoluer notre association. C'est l'affaire de chacun d'entre nous et notre colloque est l'occasion d'y réfléchir .

A bientôt

D. LOCKER

Vos **idées** pour votre **nouveau site** BIOTECHNOCENTRE

sont les bienvenues à:

**biotechnocentre@wanadoo.fr**

# Agro-Bio : Des outils innovants au service de la protéomique

*Depuis sa création en 1975, Agro-Bio agrmente son expérience en biotechnologie par l'acquisition d'un savoir-faire tourné vers le progrès et l'innovation. Dotée d'une plate-forme protéomique opérationnelle depuis 2004, Agro-Bio propose à ses clients un large panel de prestations autour de l'analyse protéomique classique et clinique. Ses équipements de pointe et sa haute technicité lui permettent d'appréhender différentes problématiques, de l'identification de protéines dans un échantillon complexe jusqu'à la mise en évidence de biomarqueurs.*

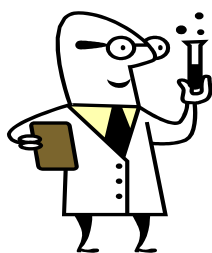
*Véritable portail pour toute la communauté scientifique, Agro-Bio développe tous les outils indispensables à l'analyse du protéome.*

## Une offre intégrée et évolutive

Agro-Bio est résolument orientée vers des technologies d'avenir et engagée dans le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Ainsi, pour la production d'anticorps à façon, Agro-Bio oriente ses clients vers des stratégies de choix. Les IgY (immunoglobulines de poule) issues du jaune d'œuf sont préférentiellement utilisées pour développer les nouveaux outils d'étude du protéome. Ces IgY présentent de nombreux avantages par rapport aux IgG de mammifères, notamment le fait qu'elles puissent reconnaître de nouveaux épitopes.

Toutes les étapes du développement d'un anticorps polyclonal et monoclonal sont intégrées et maîtrisées : Agro-Bio possède sa propre animalerie agréée, son département R&D équipé d'une salle de culture cellulaire ainsi que sa propre unité de production.

De l'identification de protéines, en passant par la comparaison de profils protéiques jusqu'à la prise en charge totale de programmes protéomiques de grande ampleur, Agro-Bio propose une large gamme d'analyses autour de l'étude du protéome.



## Performance, qualité et innovation

L'apport de la protéomique dans la recherche fondamentale et appliquée nécessite le développement de nouveaux outils spécifiques auquel le savoir-faire d'Agro-Bio répond par la mise en œuvre de son expertise en immunotechnologie.

Agro-Bio a l'ambition de mettre son expérience à la disposition de ses clients et mettre au point de nouvelles technologies et de nouveaux réactifs de plus en plus spécifiques et caractérisés. Les méthodes et les outils développés sont applicables à toutes les échelles : des équipes de recherche académique aux grandes industries pharmaceutiques.

Agro-Bio met au point une gamme de produits innovants, compatibles avec l'analyse protéomique haut débit. L'utilisation de billes paramagnétiques pour la purification, la séparation ou la digestion de protéines constitue une avancée technologique et améliore la qualité des manipulations. La préparation de l'échantillon est une étape clé de l'analyse protéomique et grâce aux produits Agro-Bio, elle est devenue simple et rapide.

En accord avec le référentiel ISO 9001, version 2000, chaque produit développé et chaque projet entrepris par Agro-Bio bénéficie d'une traçabilité totale, de ses phases initiales de développement jusqu'au produit fini, en s'appuyant sur l'application stricte de procédures de gestion de projet.

## Les Produits

◆ **BioBox** : gamme de produits regroupant les standards biologiques animaux (plasmas de contrôle, sang total, sérums et immunoglobulines de contrôle) prélevés sur des animaux sains (lapin, poule, souris et chèvre).

*Agro-Bio est également le premier producteur mondial d'extrait acétonique de cervelle de lapin pour la production de réactifs en hémostase.*

◆ **ImmunoBox** : gamme présentant un panel d'anticorps polyclonaux et monoclonaux primaires (anti-protéines humaines) et secondaires (anti-IgY de poule).

*Agro-Bio externalise également son savoir-faire en mettant à la disposition de ses clients la trousse EggsPure™ IgY pour la purification optimale des IgY totales contenues dans le jaune d'œuf.*

◆ **ProteoBox** : est la gamme de réactifs indispensables à l'analyse du protéome.

DyeMond™ Protein Gel Stain : regroupe les colorants prêts à l'emploi, hypersensibles pour la révélation des protéines en gels d'électrophorèse 1D et 2D.

ProteoBeads™ : Enzymes de digestion immobilisées sur des billes paramagnétiques permettant une digestion simple et rapide des protéines en solution.

La trypsine et la chymotrypsine sont immobilisées sur des billes paramagnétiques de manière à digérer en quelques minutes des protéines en solution. La technologie utilisée est automatisable (adaptable sur le robot ClinProt™, Bruker Daltonik) et compatible avec les aimants Dynal®.

Kits de déplétion des protéines abondantes dans le plasma humain (HSA et IgG), présentant une technologie nouvelle et automatisable.

La technologie appliquée est basée sur le principe d'immunocapture. Les anticorps développés par Agro-Bio sont couplés sur des billes paramagnétiques de manière à séparer rapidement, spécifiquement et avec une forte affinité les protéines d'intérêt. Ces outils s'avèrent très utiles pour l'enrichissement ou la déplétion de protéines contenues dans un milieu complexe.

Contact : Sophie GAULT, Chef de Produits, [ssantiago@agro-bio.fr](mailto:ssantiago@agro-bio.fr),  
Tél. : 02.38.64.83.54, [www.agro-bio.fr](http://www.agro-bio.fr)

## Exubera\*, un nouveau médicament contre le diabète développé par Sanofi et Pfizer.

Les experts de la FDA (*Food and Drug Administration*, l'autorité sanitaire américaine) sont en faveur de ce médicament novateur contre le diabète : ce sera la première **insuline inhalée** mise

sur le marché. Un grand progrès pour les diabétiques qui pourront cesser les injections à l'aide d'une aiguille. Ce nouveau marché pourrait atteindre 5 milliards de dollars d'ici à 2010. Ce produit, ne pourra cependant pas être utilisé par les patients souffrant de problèmes pulmonaires pour éviter des complications respiratoires.

M.M.

\*

Selam, J.L. 2003. *Inhaled insulin for the treatment of diabetes: projects and devices. Expert Opin Pharmacother.* 4:1373-7.

Harsch, I.A. 2005. *Inhaled insulins: their potential in the treatment of diabetes mellitus. Treat Endocrinol.* 4:131-8.

Mandal, T.K. 2005. *Inhaled insulin for diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm.* 62:1359-64.

Odegard, P.S., and K.L. Capoccia. 2005. *Inhaled insulin: Exubera. Ann Pharmacother.* 39:843-53.

# Le dessous des cartes des énergies vertes



*La hausse spectaculaire du prix du baril de pétrole nous invite à réfléchir à d'autres opportunités et c'est peut-être une chance à saisir.*

Le pétrole, énergie fossile comme le charbon, s'est accumulé alors que le taux de CO<sub>2</sub> de l'atmosphère terrestre était impressionnant. Cette concentration dopait le fonctionnement de la RUBISCO (ribulose bis phosphate carboxylase), enzyme clé de la photosynthèse et présente dans ces fameux procaryotes chlorophylliens, les futurs chloroplastes, qui par endocytose allaient caractériser les cellules végétales. Avec une teneur actuelle (en augmentation) de 0,03% on est encore loin de l'optimum théorique de 1 à 4% selon l'éclairement.

Il s'agit donc de revenir à la source. Les biocarburants sont une alternative, exploitant les extraordinaires capacités de « l'usine végétale », la propriété des chloroplastes à utiliser les photons de lumière rouge et bleue pour réaliser la photolyse de l'eau et à fabriquer de la matière carbonée.

La RUBISCO qui permet l'incorporation du CO<sub>2</sub> dans un pentose, compte pour la moitié des protéines du stroma des chloroplastes. C'est la protéine la plus abondante de notre planète. Mais c'est une en-

zyme « paresseuse » car elle travaille avec un faible rendement catalytique. Il s'agit donc de la faire travailler...Le problème n'est pas seulement scientifique, il est surtout très politique. Dans le cadre des accords de Kyoto pour diminuer les effets de serre, les directives européennes fixaient à 2% le taux d'incorporation des biocarburants, le gouvernement vient de s'engager sur un objectif de 7% en 2010 et 10% en 2015.

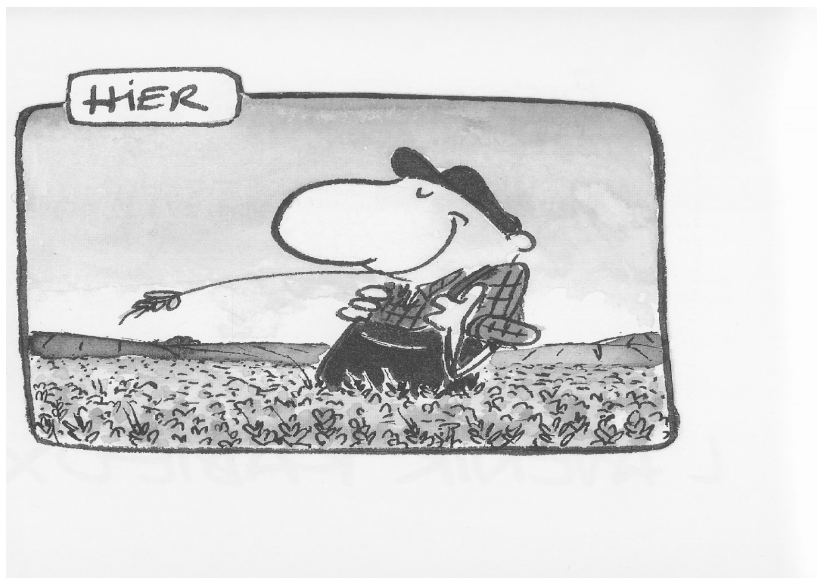
Les biocarburants sont tous d'origine végétale et, *in fine*, c'est l'énergie solaire qui a été récupéré pour fabriquer les chaînes carbonées qui seront brûlées pour fournir de l'énergie. Listons rapidement les pistes.

D'abord pour indiquer que derrière le terme générique « d'énergies vertes » on distingue une filière courte (chauffage pour un ménage, huile brute et tourteaux produits sur l'exploitation pour un éleveur) et une filière longue ou industrielle des biocarburants.

Le **diester** est un produit issu de l'estérification de l'huile de colza. Une tonne de graines de colza produit 400kg de diester et du tourteau utilisé dans l'alimentation animale en remplacement des tourteaux de soja importés. La France est une grosse consommatrice de gasoil, la moitié est achetée sur les marchés internationaux à un prix élevé. Incor-

porer du diester défiscalisé n'est pas très contraignant pour les pétroliers. Mais le taux d'incorporation est resté faible (1% alors que l'on peut monter jusqu'à 30%). La France est passée derrière l'Espagne et l'Allemagne. Mais avec les objectifs actuels, en 2010, en France, la production de diester devrait quadrupler pour atteindre 1,7 Mt /an et sur la base d'un rendement de 3,5 tonnes de colza à l'hectare correspondra à une surface de plus d'un million d'hectares.

Le **bioéthanol** est obtenu à partir de la fermentation de l'amidon du blé ou du maïs, du saccharose de la betterave, mais aussi à partir de cellulose. Les projets d'usine en cours dans notre pays prévoient une fabrication au 2/3 à partir de céréales et 1/3 à partir de betteraves. A partir d'une tonne de blé, il est possible de fabriquer 380kg d'alcool chez les distillateurs. Le sous-produit, drèche de céréales, est riche en protéines et est utilisable en alimentation animale. Au niveau énergétique 1 litre d'essence correspond à 1,5 l d'alcool. Les pétroliers français produisent trop d'essence qui est exportée. Ils n'ont aucun intérêt à incorporer un biocarburant même détaxé. Pour conserver le pouvoir ils demandent que le biocarburant incorporé ne soit pas



directement l'éthanol (fabriqué par les distillateurs) mais l'ETBE (Ethyl Tertio Butyl Ether) fabriqué dans les raffineries à partir de l'alcool agricole. La France et l'Espagne sont les seuls au monde où l'alcool n'est pas mélangé directement.

La **biomasse** utilisable pour le chauffage et la production d'eau chaude. Le « carbone de la forêt » est mal exploité. La biomasse forestière produite est bien supérieure à celle utilisée. . Avec l'apparition des chaudières automatiques au bois déchiqueté, le confort et la rentabilité sont excellents pour des bâtiments importants : 7 stères de chêne donnent 1,5 m3 de plaquettes correspondant au pouvoir calorifique de 1000 litres de fioul.

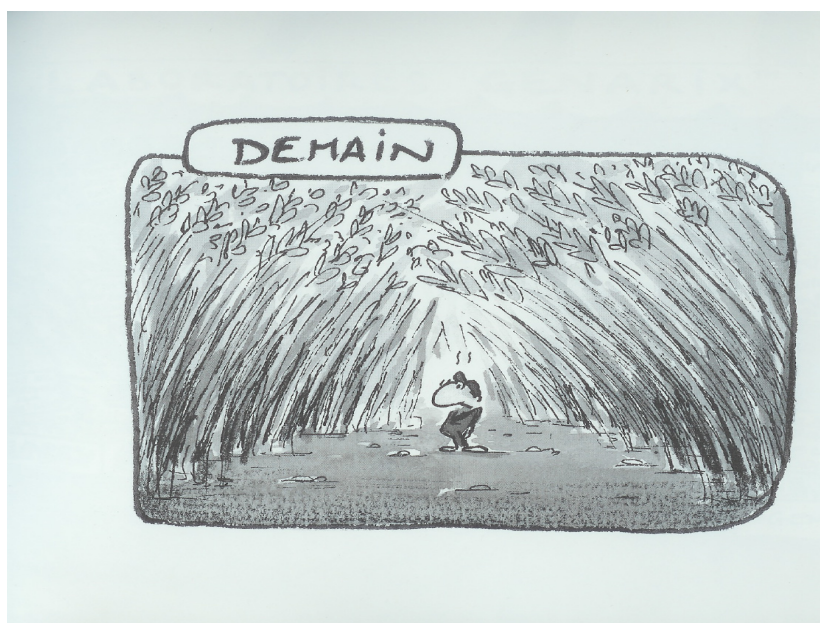
Il est possible d'utiliser des chaudières à céréales (paille ou grains), à rafles de maïs, à plaquettes ou granulés de bois. Soixante quinze quintaux de céréales dégagent autant d'éner-

gie que 3000 litres de fioul. Le Triticale est l'espèce de céréales la plus récente. C'est le résultat du croisement entre deux genres différents, le blé (TRITICUM) et le seigle (seCALE) dont il a gardé la rusticité, mais avec un rendement supérieur au blé. C'est un bon argument pour les personnes réticentes à brûler du blé du fait de la symbolique qu'il représente .

Depuis plus de 20 ans, des pionniers prêchent dans le désert pour l'utilisation des biocarburants,

mais l'écart de prix avec le pétrole était encore trop important. Cette différence se réduit et il faut intensifier les recherches en particulier afin d'améliorer les variétés végétales utilisables et les techniques de fabrication. Toutes les disciplines sont touchées. Les travaux fondamentaux, dans le domaine de la catalyse organique, d'Yves Chauvin, le nouveau Prix Nobel de Chimie, ont, par exemple, eu des applications dans le domaine des biocarburants. Les Régions s'y emploient également, comme la région Champagne-Ardenne, dans le cadre des nouveaux pôles de compétitivité proposés par le gouvernement. La Normandie vient de récupérer la première usine de biocarburants. La région Centre, grosse productrice de céréales et de protéagineux, riche de forêts, annonce des intentions...

J-C.C



# L'Inserm monte en puissance en Région Centre

Longtemps dotée d'une seule unité INSERM, la région Centre accueille maintenant 6 laboratoires de recherche affiliés à l'institut (unités mixtes INSERM-Université, ou équipes soutenues par la région et l'INSERM (ESPRI). L'INSERM est également impliqué dans les structures transversales telles que le Centre d'investigation clinique qui permet, en partenariat avec le CHU, la réalisation de protocoles cliniques sur le sujet sain ou malade, ou les deux IFR 135 et 136 qui associent partenaires universitaires, hospitaliers, grands organismes, instituts... autour d'une thématique commune. Cette reconnaissance est pour les universités d'Orléans et Tours et pour la région Centre un atout essentiel pour le développement d'une recherche biomédicale performante.

## Les équipes affiliées à l'INSERM en Région Centre

**U618 : Protéases et vectorisation pulmonaires** : Directeur : F Gauthier

Le projet scientifique de l'U618 porte sur le développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques en pathologie pulmonaire. L'unité est constituée de 3 équipes\* qui développent des recherches fondamentales technologiques et cliniques sur les problématiques suivantes :

- identification de cibles moléculaires dans le tissu et les sécrétions pulmonaires,
- conception et synthèse d'agents actifs et de vecteurs,
- mise au point de techniques d'administration et suivi *in vivo* des molécules actives par imagerie,
- développement de nouvelles techniques de nébulisation
- applications cliniques et en santé publique.

\* Cette unité est constituée de 3 équipes :

**équipe 1** : Protéases et Pathologies Pulmonaires (coordonnateurs G Lalmanach et T Moreau)

**équipe 2** : Vectorisation de gènes et imagerie de ciblage (coordonnateurs P Coursaget)

**équipe 3** : Aérosols et cancer broncho-pulmonaire (coordonnateur P Diot)

contact : [gauthier@univ-tours.fr](mailto:gauthier@univ-tours.fr) ; 02 47 36 60 49 , site Web <http://u618.univ-tours.fr>

**U619: Dynamique et pathologie du développement cérébral** :

Directeur : D Guilloteau

L'objectif scientifique général de l'U619 est l'étude du développement cérébral normal et pathologique. Ce projet repose sur l'hypothèse que des facteurs exogènes (environnement, xénobiotiques) ou endogènes (hypoxie-ischémie, infection foeto maternelle, anomalies génétiques) peuvent agir sur le Système Nerveux Central (SNC) et favoriser l'apparition de maladies neurodéveloppementales. L'approche de ces maladies est multidisciplinaire, incluant la recherche en clinique permettant à partir des problèmes rencontrés de poser les hypothèses physiopathologiques, la recherche biologique intégrant les modèles cellulaires et animaux et les explorations fonctionnelles (ultrasons, imagerie moléculaire à l'aide de radiopharmaceutiques, et IRM).

L'originalité de cette unité est d'associer des cliniciens ayant une grande expérience en particulier dans l'autisme et les déficiences mentales et les équipes développant des méthodes d'explorations fonctionnelles (ultrasons et imagerie moléculaire à l'aide de radiopharmaceutiques).

Cette unité est constituée de 4 équipes :

**Equipe 1** : Autisme et troubles du développement : psychopathologie, physiopathologie et thérapeutique (coordonnateur : C Barthélémy,). **Equipe 2** : Génétique de l'autisme et des déficiences mentales (coordonnateur : C Andres). **Equipe 3** : Neurotransmission : de l'imagerie moléculaire à la clinique (coordonnateur : S Chalon). **Equipe 4** : Explorations morphofonctionnelles cérébrales : développement et applications (coordonnateur : F Trinquart).

contact : 0247478651 [guilloteau@univ-tours.fr](mailto:guilloteau@univ-tours.fr)

**U658 : Caractérisation du tissu osseux par imagerie - techniques et applications (CTI) :** Directeur C L Benhamou (Orléans)

L'U658 a pour objet la caractérisation des modifications du tissu osseux sous l'effet de l'ostéoporose, du vieillissement, de l'activité physique, des traitements ostéotropes, de la croissance, des maladies associées.

Le programme de recherche est en particulier dédié à la microarchitecture et à la macroarchitecture osseuse, à l'étude de l'os trabéculaire ou cortical. Les études *in vitro* font appel en particulier à la microtomodensitométrie, les études *in vivo* à des analyses de texture sur radiographie.

Les applications cliniques sont en cours d'étude sur une vaste population, et un suivi de cohorte est en cours de mise en place.

Contact : [ipros-inserm@wanadoo.fr](mailto:ipros-inserm@wanadoo.fr)

**E 0211 : Nutrition, croissance et cancer :** Directeur P Bougnoux

L'objectif de l'E0211 « Nutrition croissance et cancer » est d'identifier dans l'alimentation les nutriments susceptibles de retarder et prévenir l'apparition des cancers ainsi que leur rechute, ou susceptibles d'augmenter la sensibilité des tumeurs aux agents anti-cancéreux (chimiothérapies, radiations ionisantes). Il est aussi de comprendre comment est médiée leur d'action, au niveau des canaux ioniques et de la transcription génique, et de la mitochondrie. Les composés identifiés comportent les acides gras polyinsaturés et les glycérolipides porteurs de liaisons ether. L'intervention nutritionnelle est modélisée par un système de tumeurs mammaires autochtones induites chez le rat. Les applications comportent :

- quantification de la part modifiable (alimentaire) dans le risque de cancer du sein par l'étude du lipidome et interventions nutritionnelles
- inhibition de la cachexie tumorale par l'utilisations d'acides gras oméga-3.
- sensibilisation des tumeurs aux agents anticancéreux par les lipides d'origine marine : acides gras oméga-3, analogues d'alkyllipides, avec réalisation d'essais thérapeutiques au cours de la chimiothérapie du cancer du sein et au cours de la radiothérapie du cancer du rectum.

Contact : [bougnoux@med.univ-tours.fr](mailto:bougnoux@med.univ-tours.fr) - Site web : [www.n2c.univ-tours.fr](http://www.n2c.univ-tours.fr)

**Equipe INSERM ESPRI 3855 : Microenvironnement de l'hématopoïèse et cellules souches** : Directeur P Charbord

Première des Equipe Soutenue Par La Région et l'INSERM, L'ESPRI 3855 développe les thèmes suivants :

- Caractérisation moléculaire des cellules souches mésenchymateuses
- Fonction hématopoïétique des cellules stromales normales et pathologiques (insuffisance médullaire après traitements antitumoraux à doses intensives)
- Mécanismes moléculaires de la migration des cellules souches hématopoïétiques et mésenchymateuses
- Microenvironnement et leucémies
- Différenciations ostéoblastique et neuronale des cellules souches mésenchymateuses médullaires
- Production des cellules souches mésenchymateuses à usage thérapeutique

Contact : [Charbord@med.univ-tours.fr](mailto:Charbord@med.univ-tours.fr)

**INSERM ESPRI 3856 : Virus & Pseudo-virus, Morphogenèse & Antigénicité.**

Directeur P Roingeard

Le projet scientifique de l'équipe INSERM ESPRI 3856, créée au 1<sup>er</sup> Janvier 2006, porte sur l'étude de l'impact de la variabilité des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) sur le contrôle de l'infection, ainsi que des approches visant à mieux comprendre leur morphogenèse et leur pathogénicité dans la cellule infectée. Ces deux virus partagent le point commun d'être associés à des infections chroniques, du fait de leur échappement au système immunitaire.

L'équipe est constituée d'une vingtaine de personnes, représentant pour moitié des enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens, et pour autre moitié des post-doctorants et doctorants. L'équipe dispose d'un laboratoire de confinement L3 permettant la manipulation d'agents infectieux dans des parfaites conditions de sécurité pour les manipulateurs et pour l'environnement.

Contact : 02 47 36 61 27, [roingeard@med.univ-tours.fr](mailto:roingeard@med.univ-tours.fr), site Web en préparation.

**Des plantes à traire...**

De nombreuses molécules d'origine végétale sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Mais les principes actifs, comme les substances anticancéreuses, sont parfois difficiles à synthétiser chimiquement, et leur production naturelle reste faible. A Nancy, les chercheurs F. Bourgaud et E. Gontier de l'unité mixte de recherche " Agronomie et environnement " INPL(ENSAIA)-INRA ont mis au point une technologie innovante, simple et économique, per-

mettant de cultiver des plantes en serre sur milieu liquide et de faire excréter les molécules d'intérêt par les racines. Les traitements étant non destructifs, les plantes restent disponibles pour des " traites " successives. Après huit années de recherche, cette technologie brevetée par l'INRA et l'INPL au niveau mondial a conduit à la création d'une entreprise, Plant Advanced Technologies SAS (information issue de Presse info de l'INRA).

Contact : INPL Valorisation, Aurélie Dubs, 03 83 59 59 89 [Aurelia.Dubs@inpl-nancy.fr](mailto:Aurelia.Dubs@inpl-nancy.fr)

# Quel est le propre de l'homme ?

La revue Nature\* dans son numéro du 1er septembre 2005 publie le premier «brouillon» de la séquence du génome du chimpanzé (*Pan troglodytes*). Celui-ci a été obtenu par un consortium de laboratoire public de 67 chercheurs. Rappelons tout d'abord que ce séquençage est très imparfait : il reste des «trous» importants dans la séquence d'ADN et il faudra encore plusieurs années pour aboutir à la séquence exacte. Celle du génome humain n'est toujours pas terminée. Précisons également que ce séquençage a été réalisé avec l'ADN d'un seul individu (Clint décédé en captivité d'une crise cardiaque à 24 ans) alors que celui du génome humain provient d'un mélange de l'ADN de plusieurs individus d'origines ethniques différentes.

## Que nous apprend ce séquençage?

Sans aucune surprise nous avons la confirmation de ce que l'on connaissait déjà : «le chimpanzé et l'homme partagent une grande partie de leur patrimoine génétique». Si l'on considère les changements ponctuels (relatifs à un seul nucléotide), le % de différence n'est que de

1.23% sur les quelques 3 milliards de bases de leur génome. Cela représente  $35 \times 10^6$  nucléotides soit à peine 10 fois plus que la différence estimée entre deux êtres humains ( $2 \times 10^6$  nucléotides). Par ailleurs, on évalue à 5 millions le nombre d'insertions et de délétions. Si l'on tient compte du peu de temps écoulé depuis la divergence des lignées évolutives de ces deux genres (6 à 8 millions d'années) beaucoup de ces différences ne sont sans doute pas impliquées dans l'hominisation. Les résultats du séquençage (en cours) du génome d'autres singes fourniront des informations plus précises sur l'évolution des primates. Signalons que 50 gènes présents chez l'homme n'existent pas chez le chimpanzé, comme par exemple des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. A contrario, on savait déjà que l'homme a perdu un gène protégeant les autres primates de la maladie d'Alzheimer. De plus il va falloir rechercher quels gènes perdus entre l'homme et le chimpanzé auraient pu favoriser l'hominisation (hypothèse du «less-is-more»). Par exemple on a trouvé qu'un gène codant une chaîne lourde de la myosine est inacti-



vé chez l'homme avec pour conséquence une réduction de la taille des fibres musculaires impliquées dans la mastication.

En résumé ce type d'étude n'apporte pas de réponse à la question initiale. Pourquoi ? Tout simplement parce que malgré les effets d'annonce, la séquence d'un génome n'apportera jamais les informations fonctionnelles indispensables. Le séquençage permet de connaître le texte mais pas la grammaire qui a permis de l'écrire. C'est un point de départ essentiel et nécessaire mais pas suffisant pour comprendre l'évolution de l'homme. Rappelons pour terminer la phrase de J. Weissenbach, directeur du centre national de séquençage : «Un pour cent de différence cela semble peu mais c'est gigantesque» et souvenons nous que ce un pour cent de différence est loin d'avoir révélé son secret.

\*Nature 437,2005, 69-84

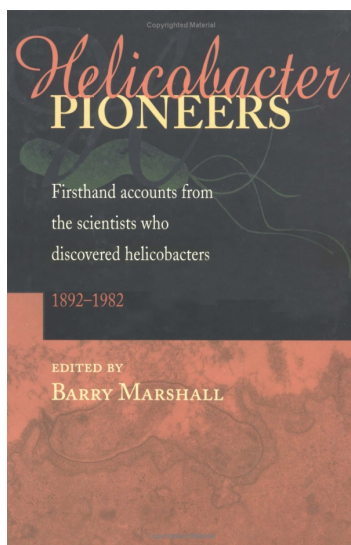
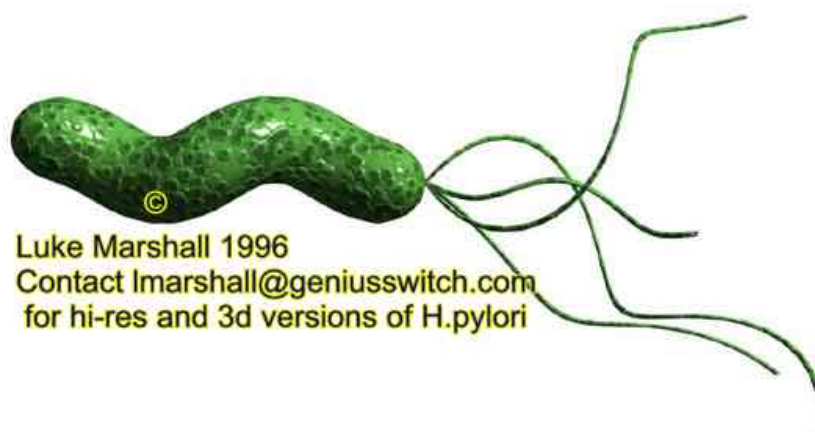
# Prix Nobel de Médecine : récompense pour deux Australiens

Barry J. Marshall et J. Robin Warren ont été distingués par l'Académie suédoise **pour leurs travaux sur les maladies de l'estomac**. Le prix Nobel de médecine 2005 vient d'être attribué conjointement aux Australiens Barry J. Marshall et J. Robin Warren, a annoncé l'assemblée Nobel de l'Institut Karolinska de Stockholm. Les deux scientifiques ont été récompensés pour leurs travaux sur la bactérie «Helicobacter

pylori» et son rôle dans les maladies de l'estomac. «*Les lauréats du Nobel de médecine ou de physiologie ont fait la découverte remarquable et inattendue que l'inflammation dans l'estomac (gastrite) ainsi que l'ulcère de l'estomac ou du duodenum (...) sont le résultat d'une infection de l'estomac causée par la bactérie Helicobacter pylori*», explique l'institution. C'est en travaillant sur des biopsies que J.

Robin Warren, pathologiste de Perth, avait observé en 1982, «*que les signes d'inflammation étaient toujours présents dans la muqueuse gastrique où se trouvait la bactérie*». L'un de ses collaborateurs, Barry J. Marshall, s'était intéressé aux découvertes de Warren. Les deux chercheurs avaient alors entamé ensemble une étude systématique d'une centaine de biopsies.

M.M

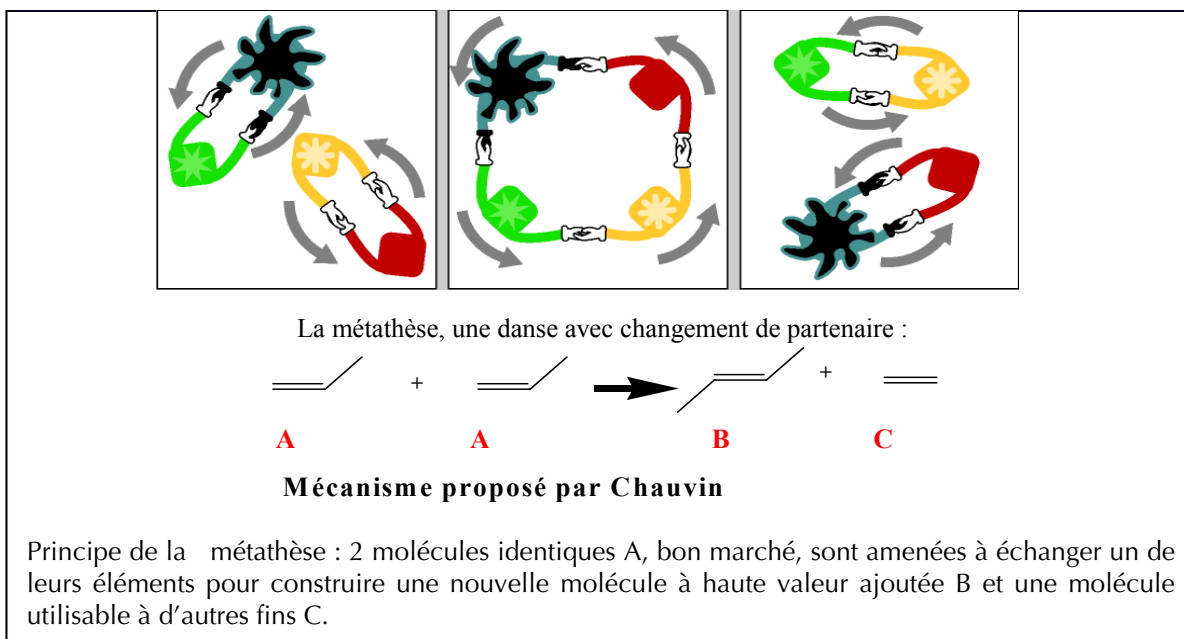


**Helicobacter Pioneers:  
Firsthand Accounts from the Scientists  
Who Discovered Helicobacters, 1892-1982**  
de [Joseph Siano](#), [Barry Marshall](#)  
EUR 94,60  
**Éditeur** : Blackwell Publishers (15 janvier 2002)  
**Format** : Relié - 222 pages  
**ASIN** : 0867930357

# Prix Nobel de Chimie : un Français et deux Américains

pour le développement de la **métathèse** en synthèse organique :  
10 millions de Couronnes suédoises réparties par tiers à chaque Lauréat:

- ◆ **Yves Chauvin**, né en 1930 (74 ans), directeur de Recherche Honoraire. Institut Français du Pétrole, Rueil-Malmaison, France.
- ◆ **Robert H. Grubbs**, né en 1942 (63 ans). Professeur de chimie au California Institute of Technology (Caltech), Pasadena, CA, Etats-Unis.
- ◆ **Richard R. Schrock**, né en 1945 (60 ans). Professeur de chimie au Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis.

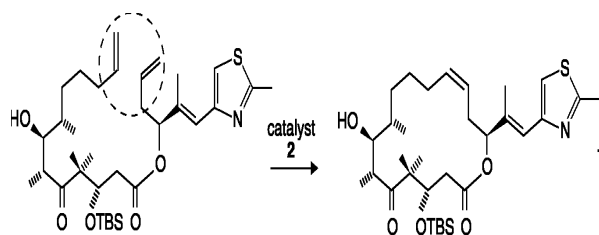


La **métathèse** est couramment utilisée dans l'industrie chimique, surtout dans la production de médicaments et de matériaux plastiques élaborés. Grâce à la contribution des Lauréats, la méthode est devenue:

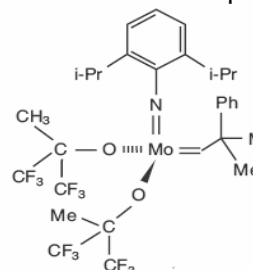
- \* plus efficace (réduction du nombre d'étape de réactions, économie des ressources, moindre quantité de sous-produits), rendements très élevés,
- \* plus conviviale (stable dans l'air, utilisable dans des conditions normales de température et de pression) et
- \* plus écologique (solvants non toxiques, émissions réduites).

C'est donc là une grande avancée pour la chimie dite «verte», qui s'efforce justement de réduire les émissions par une production plus ingénieuse. La métathèse illustre bien comment les contributions de la recherche élémentaire peuvent rapidement générer de nombreuses applications pour le bénéfice de l'homme, de la société et de l'environnement. *M.M*

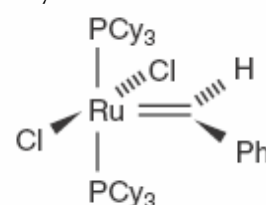
Un type de médicament : **un anticancéreux**



Deux exemples de catalyseurs



Selon Schrock



Selon Grubbs

# LA REGLE DES CINQ : passage obligé pour les médicaments ?



Le Docteur es Sciences Christopher A. Lipinski vient d'être honoré par la Société Américaine de Chimie le 23 août qui lui a attribué le prix E.B.Hershberg 2005 récompensant les découvertes importantes dans le domaine des médicaments pour sa fameuse "règle des cinq".

Sa carrière dans le domaine de la chimie médicinale chez Pfizer où il est entré en 1970 après des études à l'université de Californie à Berkeley lui a permis d'avoir quelques 17 brevets américains et plus de 190 publications ou présentations orales à son actif; il a également enseigné au

Collège du Connecticut à New London. Aujourd'hui retraité, il est cependant membre du Comité Scientifique de TB Alliance, issue d'une collaboration entre les secteurs privé et public, dont le but est la découverte et le développement de nouveaux traitements plus efficaces pour diminuer la propagation des maladies infectieuses les plus vieilles du monde comme la tuberculose.

La "règle des cinq" établie par Ch.A. Lipinski (Rule of five) est basée sur de simples descripteurs moléculaires. Elle établie que la plupart des dérivés chimiques compatibles à la notion de

médicament (drug-like molecules) ont un  $\text{LogP} \leq 5$ , un poids moléculaire  $\leq 500$ , un nombre d'atomes accepteurs de liaisons hydrogènes  $\leq 10$  et un nombre d'atomes donneurs de liaisons hydrogènes  $< 5$ . Les molécules violant plus d'une de ces 4 règles ont une forte probabilité d'avoir des problèmes de biodisponibilité orale, en particulier d'absorption intestinale. La réciproque n'est quant à elle généralement pas utilisable et ne garantit pas qu'une molécule qui respecte les 4 règles ait une bonne absorption orale comme le montre le petit exemple du tableau ci-joint.

Molécules	Absorption intestinale chez l'homme	Nombre de règle des cinq violées	Log p calculé (CSLogP)	Poids moléculaire	Nombre d'atomes donneurs de liaisons hydrogènes	Nombre d'atomes accepteurs de liaisons hydrogènes
<p>Chlorothiazide</p>	13 %	0	- 0.067	295	2	8
<p>Atenolol</p>	50 %	0	0.58	266	3	5
<p>Acetaminophen</p>	80 %	0	0.49	151	2	3
<p>Ibuprofen</p>	100 %	0	3.8	206	1	2

Le nom "Règle des cinq" vient des bornes utilisées qui sont 5, 500, 2x5 et 5.

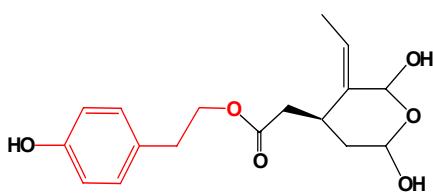
Au-delà de la règle elle-même, c'est une nouvelle façon de penser les séries chimiques qui a vu le jour dans l'industrie pharmaceutique, faisant place aujourd'hui aux criblages in silico et autres filtres virtuels de plus en plus appliqués lors de la conception de nouvelles entités chimiques ou lors de la sélection des banques de produits pour les tests haut débit. Nombre de logiciels permettent aujourd'hui le calcul d'un nombre important de descripteurs moléculaires, - allant des descripteurs les plus simples basés sur la représentation mono- ou bi-dimensionnelle des

molécules comme c'est le cas pour la règle des cinq, - aux descripteurs dits 3D basés sur une représentation tri-dimensionnelle dont la plus probable est elle-même calculée par d'autres logiciels, - jusqu'aux calculs des différentes possibilités théoriques d'interaction atome-atome entre une molécule et son environnement, descripteurs dits 3D+, particulièrement adaptés au domaine du médicament dans sa composante Biopharmaceutique, c'est à dire à la fois physico-chimique, pharmacocinétique et métabolique ; ces derniers permettent d'envisager une réelle prédiction des paramètres ADME ( Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) et

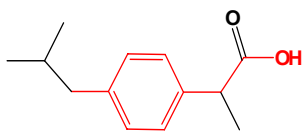
de vérifier très tôt le potentiel en temps que médicament de toute nouvelle entité chimique. Ces outils récents n'ont pas besoin de puissance de calcul spécialement importante (compatible PC), ni de connaissances théoriques particulières, restant ainsi dans le même esprit que celui qui a fait (et fait toujours) le succès de la "Règle des cinq".<sup>^</sup> Nous retiendrons que la fameuse "Règle des cinq" de Ch.A.Lipinski a ouvert la porte à toutes les stratégies modernes d'assistance à la découverte de nouveaux médicaments par modélisation moléculaire, et cela méritait bien une reconnaissance officielle.

M.B

### L'huile d'olive dévoile ses secrets



(-)-oleocanthal  
 $C_{17}H_{22}O_6$  ; Mr : 322,35



ibuprofène  
 $C_{13}H_{18}O_2$  ; Mr : 206,28

L'huile d'olive contient une substance susceptible de justifier sa renommée concernant ses qualités protectrices vis-à-vis des accidents cardio-vasculaires.

L'huile d'olive contient en effet un anti-inflammatoire très actif qui inhibe les cyclo-oxygénases 1 et 2, et qui est totalement inactif sur la lipo-oxygénase.

Cette molécule partage en outre avec l'ibuprofène, un anti-inflammatoire bien connu, la propriété d'irriter l'arrière gorge.

L'énantiomère (-) est légèrement plus actif que le (+). A 25  $\mu\text{M/mL}$ , le (-) fait tomber l'activité des Cox 1 et 2 à 45 % de leur activité, le (+) inhibe la Cox 1 de la même façon (45%) alors qu'il est moins actif sur la Cox 2 : 59 % d'activité résiduelle ; l'ibuprofène inhibe légèrement les 2 enzymes : respectivement 82 et 87 % d'activité résiduelle.

Beauchamp et al. *Nature* 2005, **437**, 45-46

M.M.

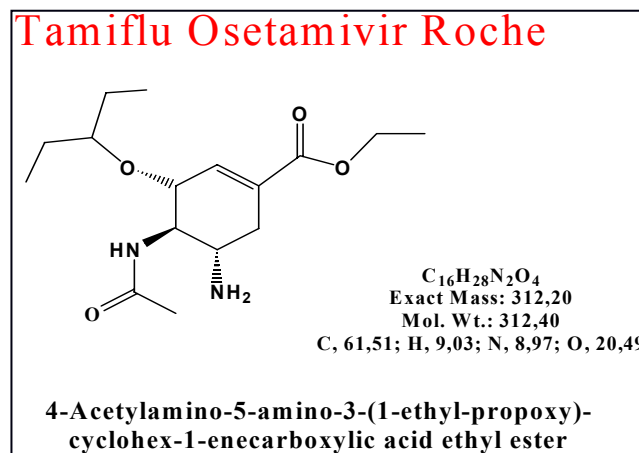
## Grippe aviaire : Le Tamiflu/Osetamivir Roche

La cristallisation de la neuraminidase de la grippe, dans les années 1990 (Burmeister et al., 1992; Varghese and Colman, 1991), a permis de lancer des recherches innovantes pour des inhibiteurs efficaces (Gubareva et al., 1995; Stoll et al., 2003; Sudbeck et al., 1997; von Itzstein et al., 1993). Certaines de ces molécules ont été utilisées en clinique (voyez (Monto et al., 2004) par exemple et

une revue récente (McKimm-Breschkin, 2005). La menace de pandémie due au virus H5N1, qui sévit en extrême Orient et atteint maintenant l'Europe, a récemment propulsé l'un des inhibiteurs, Osetamivir (Tamiflu) sur le devant de la scène. Cet inhibiteur est susceptible de limiter efficacement une infection si il est utilisé au tout début de l'infection (dix doses en 5 jours). Il pourrait être un

atout privilégié pour lutter contre une épidémie en absence de vaccin efficace. Les pays industrialisés (en particulier, la France, les États-Unis, etc.) mais aussi l'OMS ont commandé des dizaines de millions de doses, mais la synthèse est longue et les commandes ne pourront pas être honorées avant plusieurs semestres.

M.M.



### Soutien aux biotechnologies : nouvelles mesures gouvernementales

Le secteur des médicaments issus des biotechnologies a crû, au niveau mondial, de 18% par an entre 1999 et 2003. Il représente 40% des produits mis sur le marché en 2003 et à l'horizon 2010, ils devraient représenter 12% du marché pharmaceutique. Or, en ce domaine, la France est quasiment absente. On ne dénombre que six petites unités de production qui sont le plus souvent obligées de se tourner vers l'étranger pour faire produire les lots nécessaires aux études préalables au développement de leurs produits. (Un exemple le campus biopharmaceutique Wyeth de Grange Castle, en Irlande, la plus grande unité de fabrication de biomédicaments au monde).

Le gouvernement a donc décidé, suite à la réunion du CSIS du 25 Avril, d'autoriser le Laboratoire de Fractionnement Biologique (LFB), entreprise publique, à créer une structure de bioproduction de lots cliniques de protéines thérapeutiques destinés à ces essais. Installée sur le site du cancéropôle de Toulouse, son financement est évalué à 50M€.

Autre décisions : la création d'un pôle d'imagerie préclinique, baptisé Imagène (19M€), rassemblant sur un même site en région parisienne toutes les techniques d'imagerie existantes en biologie moléculaire et cellulaire, ainsi qu'un réseau de collections d'échantillons biologiques, notamment une « tumorotheque », accessible à tous les acteurs de la recherche (5M€).

J-C. C.  
Moniteur des Pharmacies N°2581

# Les journées BIOTECHNO 2006 à Tours

Réseau  
**BIOTechno**  
Jeunes chercheurs  
en Sciences de la Vie

Avec l'ADOCT, Tours reçoit pour la première fois les Journées BIOTechno.

L'Association des DOCTORANTS de Tours (ADOCT) est née en 1997 et grâce à la motivation des doctorants, elle est aujourd'hui reconnue par les instances universitaires (Ecoles Doctorales, Université F. Rabelais) et est la représentante des doctorants aux conseils scientifiques de l'Université. Tous les ans, elle organise des activités à visée professionnelles (annuaires de CV, séminaires d'intégration professionnelle, rencontres maîtrises-doctorants), des journées ludiques (canoë, volley, foot...) et des soirées animées (restaurants, concerts) pour permettre aux doctorants de se rencontrer. Elle a créé son site Internet ([www.adoc-tours.org](http://www.adoc-tours.org)) où les doctorants peuvent trouver des informations sur l'ADOCT, un agenda des activités, des données diverses et variées pour par exemple les aider pendant leur thèse, au moment de la recherche d'un post-doc, et un forum pour discuter.

per les contacts individuels entre les professionnels du secteur et les doctorants.

En 2005, l'ADOCT en partenariat avec l'ADBEP (Association des Doctorants en Biologie Environnement de Poitiers) comme représentant de la région Centre-Ouest, ont organisé ces Journées BIOTechno à Poitiers. Grâce à la motivation des doctorants et de l'implication des entreprises locales et nationales, l'édition 2005 a été couronnée de succès. Plus largement, le bilan national de cette année indique que les Journées BIOTechno répondent à l'attente des doctorants et des différents acteurs des biotechnologies. Le nombre croissant de participants (étudiants, sociétés de biotechnologie, les structures publiques de recherche et structure de valorisation) montre l'intérêt de l'organisation de telles journées et la pertinence de leur re-conduction.

... à suivre page 17 ...

Depuis 2005, l'ADOCT s'est engagée dans le Réseau BIOTechno qui fédère quinze associations françaises de doctorants et docteurs en sciences oeuvrant avec les mêmes objectifs qu'elle : valoriser la formation des docteurs et améliorer l'insertion professionnelle des jeunes chercheurs. Depuis maintenant 9 ans, le Réseau BIOTechno organise les Journées BIOTechno dans plusieurs grandes villes de France et propose aux jeunes chercheurs de découvrir les métiers des biotechnologies et les acteurs professionnels de ce secteur.

Les objectifs de ces Journées BIOTechno sont : valoriser la formation doctorale auprès des entreprises, sensibiliser un maximum de doctorants aux débouchés existants après la thèse et dévelop-

## Le Royaume-Uni part à la chasse des meilleurs chercheurs

Le nouveau budget de la science vise à « conforter la place du pays, notamment dans le domaine des biotechnologies et à réduire la distance qui la sépare de la recherche américaine ». C'est ainsi que 1Md de livres ( 1,4 Md €) seront accordés sur trois ans pour le « Biotechnology and Biological Sciences Research Council » et 300 millions de livres pour favoriser les liens entre les universités et les instituts de recherche d'une part, et les compagnies privées et les spin-offs d'autre part.

Petit rappel : outre-manche, le budget de la recherche aura plus que doublé entre 1997 et 2007.

*Newsletter du Carrefour européen  
des biotechnologies 2005-2*

...

Fin juin 2006, l'ADOCT et l'ADBEP organiseront pour la première fois les **Journées BIOTechno** à Tours. Pour cette nouvelle édition, les professionnels des biotechnologies de la région Centre sont invités à rencontrer les doctorants afin d'évaluer le potentiel des jeunes scientifiques formés par la Recherche en région Centre-Ouest, favoriser les contacts, tisser des liens ou générer des collabora-

tions avec eux. Afin de répondre aux attentes des doctorants, **BIOTechno 2006** offrira la possibilité d'évaluer l'état du marché de l'emploi en France, de préparer leur intégration et de se faire (pourquoi pas) recruter par une entreprise.

Entreprises et doctorants, rejoignez nous aux **Journées BIOTechno 2006** !

Pour plus d'information : contactez l'ADOCT par courriel [asso.adoct@free.fr](mailto:asso.adoct@free.fr) ou sur le site [www.adoct-tours.org](http://www.adoct-tours.org)

Le comité d'organisation des **Journées BIOTechno 2006**

### Le Biopôle de Poitiers s'agrandit

Né à l'initiative de la Communauté d'Agglomération de Poitiers (CAP) en collaboration avec l'Université, le Biopôle Poitiers rassemble aujourd'hui un millier de salariés répartis dans 25 entreprises, 600 chercheurs au sein de 17 laboratoires. La création du Biopôle fait suite à une mission d'étude menée en 2002 et commandée par la CAP. Elle a révélée la présence de 4 laboratoires employant 400 personnes dans le seul secteur du développement clinique (production et tri de molécules, dosages de médicaments, essais cliniques..) : Aster-Cephac (100 salariés), Parexel-Cemaf (60salariés), Isoclin, Cerep (drug discovery, cotée au nouveau marché, 250 salariés? Bioalternatives... La CAP a rassemblé au sein du Biopôle, avec le

soutien de la région Poitou-Charentes et du département de la Vienne, plusieurs structures importantes :

- un incubateur régional d'entreprises (l' IRPC)
  - une pépinière dédiée aux entreprises de biotechnologies (1000 m2)
  - un parc d'activité pour l'implantation d'entreprises
  - une serre et une animalerie transgénique
  - un service d'accueil et d'animation
- 4 secteurs ont été définis :
- Médicament et essais clinique
  - Génie Végétal
  - L'Eau
  - La bio-informatique (technologie d'appui)

J-C. C. La Gazette du Laboratoire 04/07/05

### Proteinatlas.org : nouveau site internet à mettre dans ses « favoris »

Dans le cadre des programmes lancés par l'organisation internationale « HUPO » (Human Proteome), le Département de Biotechnologie du Institut Royal of Technologie de Stockholm et le Département de Génétique et Pathologie d'Uppsala Suède, soit environ 70 personnes se sont lancés dans un immense projet sur 10 ans pour constituer une banque d'anticorps qui comprendra 1 anticorps par gène du génome humain soit 22118 protéines non redondantes.

Il est maintenant évident que le protéome humain comporte plus de protéines que de gènes (plus de 200 000 variants protéiques et au moins 10<sup>6</sup> isoformes) mais ces équipes se sont basées sur l'obtention de séquences « signatures » d'environ 100-150 acides aminés présentes dans la majorité des protéines issues d'épissages d'ARNm provenant d'un même gène.

En août 2005, les peptides de 10 024 « signatures » correspondantes à 7378 gènes ont été obtenus. 5038 sont validés, 3276 sont utilisés pour obtention d'anticorps. 1000 anticorps sont déjà annotés sur plus de 500 000 images d'immunohistologie de nombreux tissus. Actuellement (Septembre (2005) 718 anticorps correspondant à 660 gènes sont disponibles sur un site internet ouvert au public fin août: [www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org).

Leur stratégie pour 2005-2006 est de se focaliser sur les chromosomes 14, 22, X et Y. Ces équipes ont sélectionné 40 projets coopératifs qui comportent l'étude de 96 récepteurs nucléaires, 518 kinases et phosphatases, 357 protéases et peptidases, 1084 facteurs de transcription, 2005 protéines plasmiques et 5330 protéines membranaires !!!

M.M.

# En Sciences de la Vie et de la Santé

## Université d'Orléans

12 septembre 2005

**Marion BLIN**

«*Implication de la gluconéogenèse et de la glycogénèse dans la cancérogenèse astrocytaire.*»

Directeur de thèse : J. F. CLOIX

\*\*\*

9 septembre 2005

**Marine de PERSON**

«*Analyse par Chromatographie en Phase liquide couplée à la Spectrométrie de Masse d'Acides aminés et de petits peptides non dérivés dans des Matrices agroalimentaires : Développement et Validation de Méthodes.*»

Directeur de thèse : C. ELFAKIR

\*\*\*

7 septembre 2005

**Aurélie BERTHAULT-**

**BALATRE**

«*Synthèse et évaluation pharmacologique de ligands sélectifs du récepteur humain de l'Urotensine II.*»

Directeurs de thèse : G. GUILLAUMET et S. BERTEINA-RABOIN

\*\*\*

30 septembre 2005

**David TORRES**

«*Implications des récepteurs « Toll-like » et du TNF membranaire dans la réponse immunitaire à Listeria monocytogenes.*»

Directeurs de thèse : B. RYFEL et F. ERARD

\*\*\*

20 octobre 2005

**Deborah MOUSSET**

«*Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité*

de bis-vinylphosphates dérivés d'imides.»

Directeurs de thèse : G. COUDERT

\*\*\*

24 octobre 2005

**Guido LAVECCHIA**

«*Bicycles hétéroaromatiques azotés et oxygèno-azotés. Synthèse et évaluation pharmacologique.*»

Directeurs de thèse : G. GUILLAUMET

\*\*\*

28 octobre 2005

**Céline WALMACQ**

«*Etude in vitro de l'activité ARN-ADN hélicase du facteur de terminaison Rho d'Escherichia coli* »

Directeurs de thèse : M. BOUDVILLAIN

\*\*\*

## Université de Tours

8 juillet 2005

**Isabelle CARTEAU**

«*Recherche de gènes de susceptibilité dans le syndrome autistique* »

Directeur de thèse : C. ANDRES

\*\*\*

12 septembre 2005

**Hanaa BERRADI**

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

Directeur de thèse : M. TAOUIS

\*\*\*

10 octobre 2005

**Jean-Rémy SADEYEN**

«*Influence de l'hôte sur l'évolution d'une infection à Salmonella : rôle des composants de l'immunité innée dans le contrôle du portage intestinal de Salmonelle Enteritidis chez la volaille* »

Directeur de thèse : A-C. LALMANACH

\*\*\*

# Votre Région et Vous ... ... c'est Biotechnocentre

***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 : **courriel :**

Veillez trouver ci-joint ma cotisation pour l'année 2005 :

- **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