

LES BIOSCIENCES EN RÉGION CENTRE



• Editorial du Président	2
• Biotechnocentre en 2006	3
• Les nouvelles méthodes de séquençage de l'ADN	4
• Une équipe en Région Centre: <i>Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps thérapeutiques</i>	6
• En savoir plus sur la méthanèse	8
• La microdissection laser	10
• Brèves biotechnologiques :	12
• <i>Les fonds de fonds technologiques</i>	
• <i>Production écologique de biodiesel</i>	
• <i>Le scandale de Hwang Woo-suk</i>	
• Brèves sur les structures scientifiques :	14
• <i>La réorganisation du CNRS</i>	
• <i>Le CoReT: Conseil Recherche & Technologie en Région Centre</i>	
• <i>Fondation pour la Recherche Médicale : Comité en Touraine</i>	
• <i>L'INSERM en Région Centre</i>	
• Autres brèves :	17
• <i>Hommage à Pierre Potier</i>	
• <i>Sanofi-Aventis a des projets pour son site de Tours</i>	
• L'espace ADOCT	18
• Thèses	18
• Vous et votre région : votre participation	20

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:

Mireille Aïnciburu, Christian Andres, Jorge Argibay, Françoise Borde, Marguerite Charlier, Francis Gauthier, Daniel Locker, Michel Monsigny, Catherine Rochereau, Marie-Claude Viaud-Massuard,
Secrétariat: Nathalie Chevalier

Le 18ème Colloque de Biotechnocentre s'est déroulé les 3 et 4 novembre au domaine de Fondjouan. Le nombre de participants a été sensiblement identique aux années précédentes. Comme d'habitude, les présentations ont été d'un très haut niveau scientifique, variées et informatives pour l'ensemble de l'auditoire. Cependant il faut noter une légère diminution du nombre de présentations par affiches. Rappelons que cette réunion ne pourrait se dérouler sans l'aide financière du Conseil Régional.

Lors de l'assemblée générale de Biotechnocentre, plusieurs membres du Conseil d'Administration ont été renouvelés ou nouvellement élus dont Mme Marie Claude Viaud-Massuard, professeur à la faculté de pharmacie de Tours. Le bureau de l'association a été un peu modifié : Daniel Locker en fin de mandat de Président, a laissé cette fonction qu'il assurait activement et efficacement depuis deux ans. Par ailleurs le Professeur

Jorge Argibay a quitté le conseil, pour prendre d'autres responsabilités tourangelles. Merci à tous les deux pour leur participation à la vie de Biotechnocentre.

Pour respecter la tradition dans l'alternance entre Orléans et Tours, le nouveau Président, Jean Louis Dacheux, est un tourangeau, directeur de recherche au CNRS, travaillant à l'INRA de Nouzilly.

Dans l'appel à projets de recherche lancé cette année, le Conseil Régional a défini plusieurs domaines prioritaires : cancérologie, bio-produits, biomasse et biomatériaux. De nombreuses demandes ont été formulées par les différentes équipes de la Région. Après examen de chaque projet par deux experts extérieurs, les dossiers retenus seront proposés au Conseil Régional, aux deux Conseils Généraux des Départements de la Région Centre (CG37 et CG45). Cette année la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie

(DRRT Région Centre) ne semble pas pouvoir financer de projet.

Notre site Internet BIOTECHNOCENTRE est en cours de mise en place et devrait être fonctionnel prochainement. Il permettra la mise à disposition de divers documents, lettres d'information, nouveautés scientifiques etc. Ce site, nous l'espérons sera le plus interactif possible et nous comptons pouvoir l'utiliser pour l'inscription et la gestion du prochain colloque 2006 qui aura lieu cette année les 9 et 10 Novembre.

A bientôt

Jean Louis Dacheux

Le Président

BIOTECHNOCENTRE EN 2006

Le 16^{ème} Appel à propositions

est destiné à soutenir des projets de recherche fondés préférentiellement sur des collaborations entre des équipes du secteur privé et du secteur public. Cet appel à propositions qui favorise les échanges et les collaborations entre équipes d'origine différente répond à une des vocations essentielles de l'Association Biotechnocentre.

Cette année une priorité sera donnée pour les projets concernant les domaines suivants : *oncologie, bio-produits dans le domaine de la santé, valorisation de la biomasse et utilisation des biomatériaux*.

Les projets peuvent relever :

- de la recherche fondamentale et/ou appliquée, associant des équipes d'organismes publics de la Région Centre et des entreprises (ces dernières pouvant être hors région dès lors qu'elles participent effectivement aux travaux de recherche, comme partenaire à part entière) ou menée en coopération entre équipes d'organismes publics de la Région Centre et d'autres Régions.
- eu 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.

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.

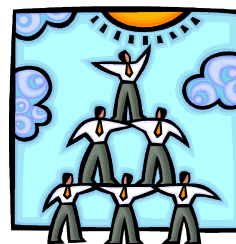
15 projets de recherche participent à l'appel à proposition 2006

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, soit à la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT).

Le nouveau Conseil d'Administration

Jean-Louis Dacheux Président

Daniel Locker et Marc Bertrand : Vice-présidents
Christian Breton, trésorier adjoint et Stephan Chevalier, trésorier adjoint
Marie-Claude Viaud, secrétaire et Norbert Bromet, secrétaire adjoint
Francis Gauthier est responsable de "La Lettre d'Information" en collaboration avec Annie-Claude Roche



Le 19^{ème} Colloque de BIOTECHNOCENTRE aura lieu les 9 et 10 novembre prochain

La mise en place du **nouveau site Internet** BIOTECHNOCENTRE est en cours

si VOUS *participez* à des associations scientifiques ayant un SITE INTERNET et vous souhaitez que le lien figure sur le site Biotechnocentre, envoyez le nous à:

biotechnocentre@wanadoo.fr

Les nouvelles méthodes de séquençage de l'ADN

La technique de référence universelle employée actuellement pour séquencer l'ADN est la méthode de Sanger. Son principe associe deux points clés :

- La possibilité de distinguer par électrophorèse sur gel de polyacrylamide des fragments d'ADN dont la longueur ne diffère que d'un seul nucléotide.

- La possibilité de bloquer l'élongation de la synthèse d'ADN par un nucléotide marqué. Le blocage de l'élongation se fait par la modification du site de réaction avec le nucléotide suivant de la chaîne : l'hydroxyle en position 3' est remplacé par un hydrogène. Initialement le marquage du nucléotide bloquant était radioactif (phosphore 33 ou 32 en position alpha), puis les marquages fluorescents ont permis de distinguer les quatre nucléotides et de n'utiliser qu'une seule piste d'électrophorèse pour identifier les fragments.

A l'ère du séquençage des génomes complets, les besoins en séquençage sont exponentiels. On estime que la séquence complète d'un génome humain revient à 10-25 millions de dollars. Des améliorations liées à la miniaturisation et à l'optimisation des réactions, ainsi que le passage du gel au capillaire, permettent de pousser la technologie de Sanger à ses limites. Les meilleurs rendements actuels sont de 20 bases par seconde avec un coût d'un dollar par kilobase.

Depuis plusieurs années, des méthodes de séquençage basées sur des principes différents de celui de la reconnaissance des fragments résultants du blocage d'élongation ont été développées. Après les méthodes chimiques initiales (Maxam et

Gilbert), la détection directe des molécules par spectrométrie de masse, le pyroséquençage ou l'hybridation par oligonucléotides ont été proposés.

Parmi ces méthodes, le pyroséquençage paraît prometteur (voir figure 1). Cette méthode a été décrite par Ronaghi et al. en 1996. Le principe est la détection du pyrophosphate (libéré à chaque incorporation d'un nucléotide) par une réaction couplée qui permet la production de lumière. Après chaque élongation, on lave et on recommence. Il faut bien sûr une seule sorte d'ADN dans le milieu réactionnel pour pouvoir lire le signal. Les premières lectures étaient très courtes, mais maintenant on atteint jusqu'à 200 nucléotides, ce qui est largement suffisant pour distinguer n'importe quelle séquence d'un génome entier. Cette méthode a été récemment miniaturisée et couplée à la production d'une banque représentative du génome en absence d'une étape utilisant les bactéries (Margulies et al., p. 376 de Nature du 15 sept 2005). En effet, l'étape initiale du séquençage d'un génome complet est la production de fragments d'ADN séquençables couvrant plusieurs fois l'ensemble du génome. Cette étape était jusqu'à maintenant lourde sur le plan technique : il fallait couper l'ADN, le cloner dans des vecteurs et l'amplifier par des bactéries. De plus, à chaque étape il existait des risques de sélections et de pertes. Un grand pas technologique a été franchi par la mise

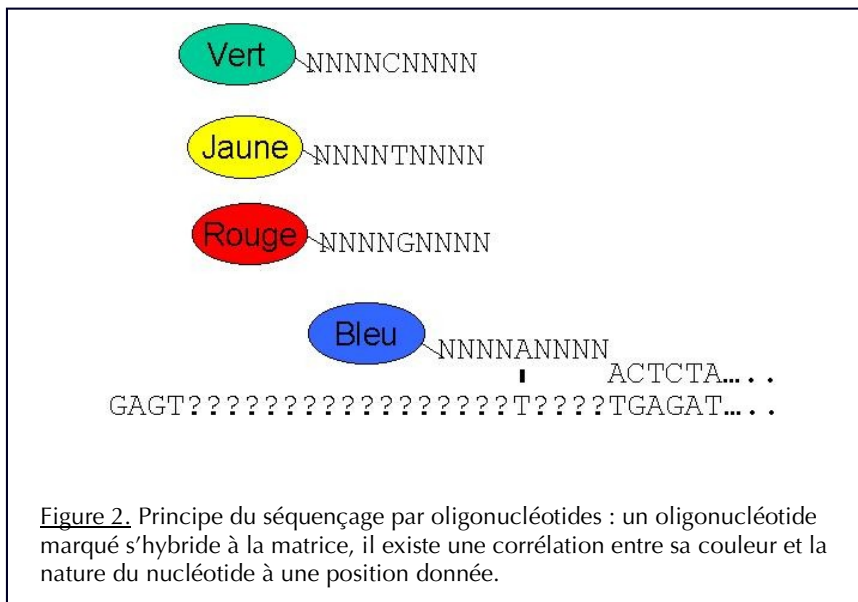
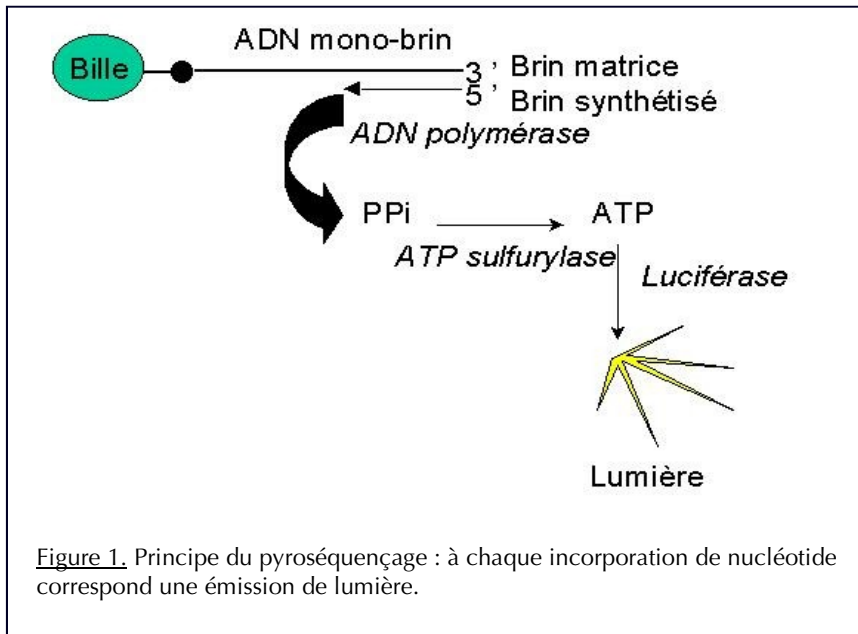
au point d'une « microtechnique » abactérienne. L'ADN est d'abord cassé, modifié aux extrémités (addition d'adaptateurs ADN) puis fixé (hybridé) à un ADN complémentaire, préalablement fixé sur des billes de sépharose. On s'arrange pour qu'il n'y ait qu'une seule molécule par bille. Ensuite, ces billes sont immergées dans une émulsion, de façon à ce que l'eau qui entoure chaque bille soit isolée des autres billes. Ainsi, chaque bille porte son propre milieu réactionnel qui permet une amplification de 10^7 fois par PCR classique (1000 billes par microlitre), ce seront toujours les monobrins qui se fixeront sur la bille. Ces étapes correspondent à la réalisation de la banque, par des moyens cellulaires. Ensuite, l'étape de séquençage proprement dite se fait par pyroséquençage. Chaque bille est sortie de l'émulsion et placée dans un puit submergé par la solution réactionnelle et émettant de la lumière si un nucléotide est incorporé. L'ensemble des 450 000 billes est étalé sur un carré de 6 x 6 cm. Le système informatique associé à l'imagerie par fibre optique enregistre chaque localisation de bille et la suite des nucléotides incorporés à chaque site. Il a ainsi été possible de séquencer un génome connu (*Mycoplasma genitalium*, 580 000 bases) et un nouveau génome (*Streptococcus pneumoniae*, 2,1 Mbases). Pour *M. genitalium*, la couverture obtenue est de 96,5% et la fidélité de 99,96%. Le système est capable de générer 25 millions de bases en 4 h (1736 bases /sec), soit près de 100 fois plus que les systèmes classiques ! Le coût par base est divisé par 9. Une autre application récente de cette technologie a permis d'obtenir 13 millions de bases du génome d'un mammoth congelé (Poinar et al, p. 392 de Science du 20 janvier 2006).

Une approche similaire pour les premières étapes de réalisation de la banque a été choisie par un autre groupe (Shendure et al., p. 1728 de Science du 9 septembre 2005), mais la technique de séquençage utilise des oligonucléotides (voir figure 2). Les résultats sont un peu moins convaincants, cette technique étant limitée à une séquence de 26 bases par amplicon, mais la stratégie de production de la banque permet

d'associer deux amplicons à une distance fixe (environ 1000 bases) et donc d'identifier des séquences « appariées ». Cette approche a permis d'obtenir 70% de la séquence du génome d'une lignée d'E. coli avec une précision de 99,7%.

Ces techniques vont surtout s'avérer utiles pour le « reséquençage », c'est à dire le séquençage d'un génome déjà

connu, à la recherche de variations individuelles. Grâce à la miniaturisation, il est déjà certain que ce saut quantitatif et financier aura des conséquences importantes à court terme. Il est de plus prévisible que ces techniques vont encore s'améliorer et qu'il sera dès lors possible d'obtenir un nouveau génome complet par un seul technicien en quelques jours de travail, le tout sous la barre des 1000 dollars !



Contact :

C. Andres, Faculté de Médecine, 10, Bd Tonnellé, 37000 Tours,
Tél 02 47 36 61 48 - courriel : @med.univ-tours.fr

Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps thérapeutiques

EA 3853, Université François-Rabelais de Tours
Pr. Hervé Watier, directeur de l'EA 3853 IPGA

Tel. 02 47 47 38 74
watier@med.univ-tours.fr
http://ipga.univ-tours.fr

L'équipe d'accueil IPGA est née en 2001 de la découverte qu'un facteur génétique était associé à l'efficacité thérapeutique d'un anticorps monoclonal thérapeutique, le rituximab, dans les lymphomes malins non-hodgkiniens. Ce facteur est le polymorphisme du gène *FCGR3A*, générant les allotypes 158V (valine) et 158F (phénylalanine) du Fc•R11a (CD16), l'un des récepteurs pour la portion Fc des IgG exprimé par les lymphocytes NK et les monocytes-macrophages. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes, et nous avons montré que ce polymorphisme génétique est également impliqué dans la réponse à un autre anticorps, l'infliximab, dans la maladie de Crohn, fournissant ainsi pour la première fois une explication génétique à l'existence de patients "répondeurs" et "non-répondeurs" lors des traitements par anticorps thérapeutiques. La relation génotype/phénotype observée *in vivo*^{1,2} a pu être transposée *in vitro* dans un modèle de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), en utilisant comme effecteurs des cellules n'exprimant que le Fc•R11a. Ce travail a montré que ce récepteur et les cellules qui l'expriment sont des éléments déterminants de la réponse thérapeutique aux anticorps cytolytiques. Dans ce modèle *in vitro* la différence entre génotypes n'était observée qu'aux faibles concentrations de l'anticorps, la pertinence clinique du polymorphisme génétique étant probablement liée à la très longue demi-vie de ces biomédicaments. Ces données peuvent

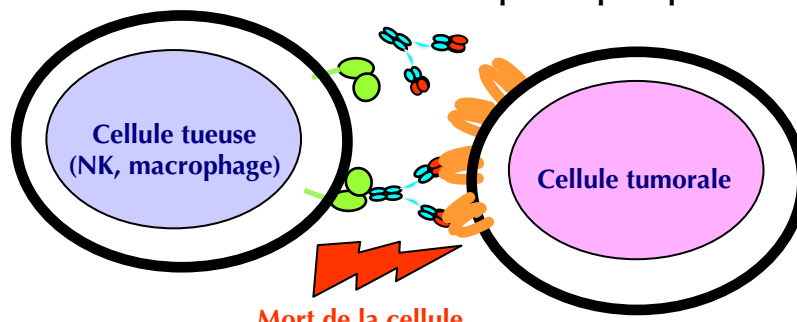
être utilisées pour optimiser la posologie des anticorps thérapeutiques actuels. De plus, de nombreuses firmes pharmaceutiques dans le monde s'appuient d'ailleurs sur les travaux pionniers de l'équipe pour justifier le développement clinique d'anticorps recombinants modifiés, ayant une meilleure affinité pour le Fc•R11a, particulièrement pour l'allotype 158F associé à la moindre réponse, ou pour justifier de l'utilisation de médicaments capables d'agir en synergie avec les anticorps sur les cellules exprimant le Fc•R11a. Notre approche de pharmacogénétique, s'appuyant sur la recherche clinique (*from bedside to bench*), s'est donc avérée fructueuse, d'autant plus que les modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* utilisés jusque là n'avaient pas permis de déterminer avec certitude les mécanismes moléculaires par lesquels les anticorps monoclonaux cytolytiques agissent chez l'Homme.

Afin de poursuivre l'analyse de la variabilité des effets des anticorps thérapeutiques, véritable préoccupation clinique, d'optimiser l'utilisation thérapeutique des médicaments actuels et d'aider à concevoir ceux du futur, l'équipe IPGA regroupe des immunologistes, des pharmacologues, des biologistes moléculaires et cellulaires, et des investigateurs cliniciens. Du fait de cette multidisciplinarité unique et originale, l'équipe est devenue un partenaire privilégié de différents réseaux d'investigateurs cliniciens en France et en Europe (GOELAMS pour les hémopa-

thies malignes, GETAID pour la maladie de Crohn, réseaux de cancérologues de CHU et de Centres de Lutte contre le Cancer,...) et s'est elle-même progressivement intégrée à différents réseaux de recherche, le GDR CNRS 2352 « Immuno-Ciblage des Tumeurs » et l'ATC INSERM « Pharmacogénétique et traitements immunosuppresseurs ». Depuis fin 2005, l'équipe anime le réseau structurant MAb IMPACT (*IMProving Activation of Fc•R11a-expressing effector cells, pharmacogenetic-based optimisation of monoclonal antibody therapy for cancer*) du Cancéropôle Grand Ouest.

Forte de ces collaborations, l'équipe peut accéder à des collections d'ADN provenant de patients traités par anticorps. Ces collections sont stockées selon les règles éthiques et de qualité en vigueur dans le Centre de Ressources Biologiques de Touraine que l'équipe IPGA a contribué à fonder (Cohortes et Collections, INSERM 2001). Nous poursuivons ainsi la recherche de facteurs génétiques associés à la réponse thérapeutique, par une approche de type gène-candidat, en nous focalisant sur les gènes des récepteurs Fc, de certaines protéines du complément, des immunoglobulines (allotypes) et de certains antigènes cibles. Le fait que nos gènes d'intérêt appartiennent fréquemment à des familles multigéniques organisées en *clusters* nous contraint à développer et valider des techniques de génotypage complexes, et à réaliser des analyses par haplotypes.

Mode d'action de l'anticorps thérapeutique



L'identification des gènes associés à la réponse thérapeutique débouche naturellement sur la mise au point de modèles *in vitro* permettant d'évaluer l'interaction entre les anticorps et les récepteurs pour la portion Fc des IgG (Fc•R, FcRn), les autres interactions moléculaires qui entrent en jeu lors du contact entre cellules cibles et cellules effectrices et les réponses cellulaires induites par ces interactions. Ces modèles peuvent être mis à profit pour le criblage de nouveaux anticorps en collaboration avec l'industrie pharmaceutique et les firmes de biotechnologie. C'est dans ce cadre qu'un projet de l'équipe vient d'être retenu à l'appel d'offre ANR « Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation en biotechnologie ».

Notre approche de la variabilité inter-individuelle des effets des anticorps repose également sur des analyses pharmacocinétiques et l'analyse des relations concentration-effet. Pour mieux comprendre la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques, l'équipe développe des méthodes de mesure de leurs concentrations sanguines chez les patients traités, des modèles mathématiques décrivant la relation dose-concentration-effet des anticorps chez l'Homme et l'animal, et des méthodes de mesure des anticorps induits par les anticorps thérapeutiques afin d'étudier leur influence sur la pharmacocinétique. Ces activités contribuent à faire du laboratoire hospitalier un centre de référence national pour le suivi des patients traités par anticorps thérapeutiques. Par ailleurs, des

modèles animaux ont été développés pour évaluer la relation dose-effet des anticorps thérapeutiques et la biodistribution des anticorps ; ces modèles s'appuient notamment sur les moyens de l'IFR 135 « Imagerie fonctionnelle » et du service d'imagerie du CDTA d'Orléans, dans le cadre de Centrimage.

L'objectif ultime de cette recherche est de retourner au patient et de promouvoir des essais cliniques visant à améliorer les schémas thérapeutiques des médicaments actuels et à évaluer de nouveaux anticorps. Ces essais cliniques bénéficient de l'infrastructure offerte localement par le Centre d'Investigation Clinique Inserm 2002.

Depuis quelques mois, et en préparation du prochain contrat quadriennal, l'équipe



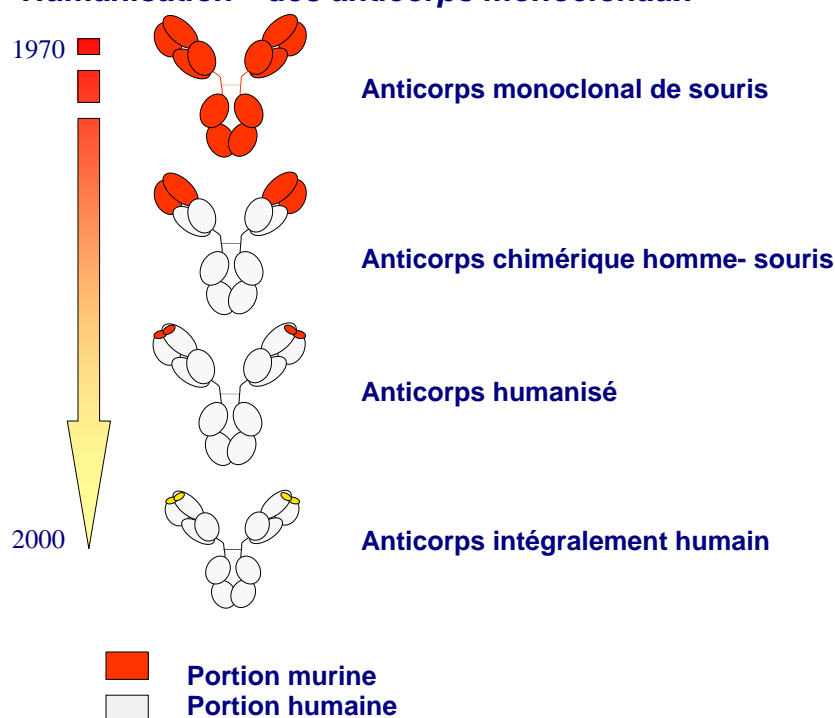
Anticorps thérapeutique

Antigène-cible sur la tumeur

Récepteur d'anticorps (FcγRIIIa) dont le polymorphisme génétique explique la variabilité d'effet de l'anticorps

d'accueil IPGA s'est engagée avec deux autres équipes d'accueil de l'Université François-Rabelais (EA 3868 LEPG et EA 3857 SPOT) dans la voie de la création d'une UMR CNRS « Génétique, Immunothérapie et Chimie des Cancers », équipe dont le premier objectif sera une meilleure utilisation des anticorps recombinants en thérapeutique humaine, et plus particulièrement dans le traitement du cancer.

"Humanisation" des anticorps monoclonaux



Les anticorps monoclonaux recombinants

Cette nouvelle classe de biomédicaments a fait son apparition en clinique à la fin des années 1990 ; on dénombre actuellement une quinzaine d'anticorps monoclonaux recombinants « nus » (non conjugués) dotés d'une Autorisation de Mise sur le Marché, et les immenses potentialités thérapeutiques de ces molécules expliquent que plusieurs centaines d'anticorps sont actuellement en phase de développement clinique. Ces anticorps dérivent pour la plupart d'anticorps monoclonaux murins, qui s'étaient avérés extrêmement décevants en clinique du fait de leur immunogénicité, de leur faible demi-vie, et de leur faible efficacité. Les anticorps monoclonaux recombinants

peuvent être des anticorps chimériques (suffixe -ximab, domaines variables murins, domaines constants humains), des anticorps "humanisés" (suffixe -zumab, régions hypervariables murines sur des domaines variables et constants humains) ou des anticorps intégralement humains (suffixe -mumab). La plupart sont construits sur le modèle d'une IgG1 entière, ce qui nécessite de les produire dans des cellules eucaryotes car un site de *N*-glycosylation est indispensable à leur fonction. Ceci explique en grande partie le prix élevé de ces biomédicaments.

Tous s'avèrent être de remarquables outils thérapeutiques, capables de neutraliser leur

antigène-cible, de l'antagoniser lorsqu'il s'agit d'un récepteur, ou de cibler une cellule et d'induire le recrutement d'effecteurs cytotoxiques (complément, cellules cytotoxiques). Les anticorps recombinants ont permis des avancées majeures dans le traitement du lymphome malin et de la leucémie lymphoïde chronique, du cancer du sein, du cancer du colon, de la polyarthrite rhumatoïde et de divers rhumatismes inflammatoires, des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), du psoriasis, et dans la prévention du rejet de greffe d'organe ou des infections par le virus respiratoire syncytial chez les nourrissons.

En savoir plus sur la métathèse

La formation de liaison carbone-carbone reste un des objectifs majeurs des chimistes organiciens. Parmi les multiples outils qu'ils ont à leur disposition, la catalyse par des métaux de transition est souvent efficace et permet une grande variété de réactions.

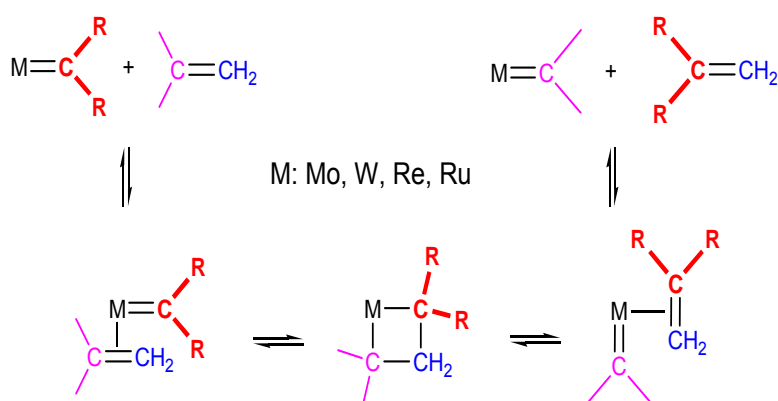
S'il est une réaction de ce type qui est sous les feux de l'actualité, c'est bien la réaction de métathèse, qui a valu à Yves Chauvin (Institut Français du Pétrole), Robert H. Grubbs (California Institute of Technology, USA) et Richard R. Schrock (Massachusetts Institute of Technology, USA) le Prix Nobel de Chimie en 5 octobre 2005. Le nom de métathèse provient de la racine grecque "metathesis", littéralement "poser à côté" qui pourrait être traduite par "déplacement". Ce nom est utilisé en grammaire pour définir un déplacement de voyelles, de consonnes ou de syllabes à l'intérieur d'un mot. Cette notion de déplacement a ensuite été reprise par les chi-

mistes de synthèse pour caractériser des réactions dont le bilan réactionnel fait apparaître des "déplacements de liaisons chimiques".

Elle a connu un essor sans précédent durant les dix dernières années et nombreuses sont les stratégies de synthèse la faisant intervenir comme étape clé. Si cette réaction est connue depuis longtemps (**description** en 1955 par Anderson et Merckling qui ont observé la polymérisation du norbonène en

présence d'une espèce au titane ; et **mécanisme** décrit en 1971 par Chauvin, **schéma 1**), des conditions opératoires drastiques l'ont longtemps confinée aux applications industrielles en chimie lourde. En effet, les premiers catalyseurs hétérogènes employés, principalement à base de tungstène, de titane ou de rhodium nécessitaient une pression et une température réactionnelle élevées, incompatibles avec une utilisation en laboratoire.

Schéma 1



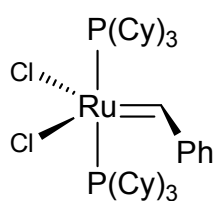
A partir de 1992, l'apparition de catalyseurs homogènes à base de molybdène, principalement développés par Schrock, a permis une plus grande flexibilité d'utilisation. Outre le fait que l'homogénéité permet un meilleur contact entre les divers réactifs au sein du mélange réactionnel, donc de meilleurs rendements, ce

type de catalyseur s'est révélé assez tolérant vis-à-vis de diverses fonctionnalités. Malgré tout, les réactifs de Schrock, très sensibles à l'humidité et à la présence d'air, restent difficiles d'emploi.

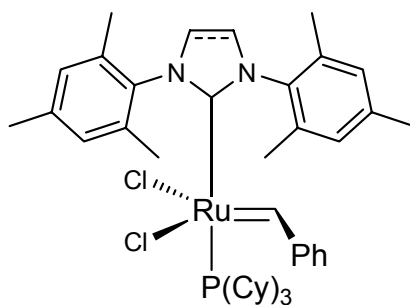
En 1995 c'est l'émergence de catalyseurs à base de ruthénium (**Schéma 2**, dont Grubbs a été le principal instigateur,

qui a provoqué un engouement sans précédent pour la réaction de métathèse. Si quelques travaux concernent la mise au point de nouveaux catalyseurs, à la recherche d'une plus grande efficacité, on ne compte plus les publications portant sur l'utilisation de cette réaction en synthèse.

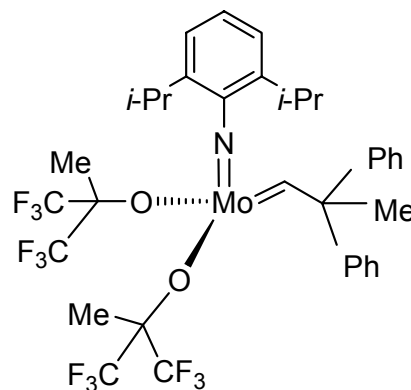
Schéma 2



**Catalyseur de Grubbs
2° génération**



**Catalyseur de Grubbs
3° génération**



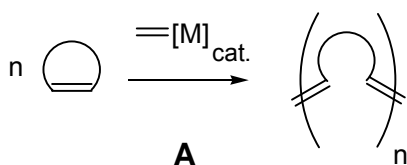
Catalyseur de Schrock

Tous ces complexes sont utilisés aujourd'hui dans quatre types de réactions (**schéma 3**):

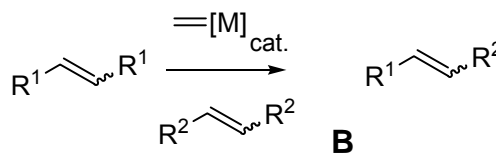
les réactions polymérisantes d'ouverture de cycle (**A**, **ROMP**), les réactions de méta-

thèse croisée (**B**, **CM**), les réactions de fermeture de cycle par métathèse cyclisante (**C**, **RCM**)

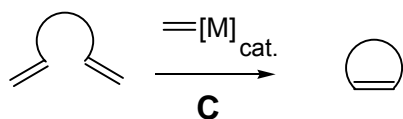
Schéma 3



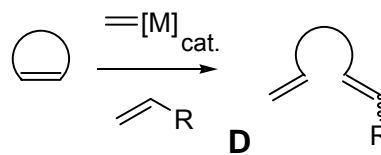
ROMP = Ring-Opening Metathesis Polymerization



CM = Cross-Metathesis



RCM = Ring-Closing Metathesis



ROM = Ring-Opening Metathesis

Source : SYCOCAL IV Symposium de Chimie Organique du 21 Mai au 24 mai 2006. Domaine de Belle bouche, Mézières-en-Brenne (36). <http://www.pharma.univ-tours.fr/sycocal4/>

Contact : Marie-Christine Viaud-Massuard, marie-claude.viaud-massuard@univ-tours.fr

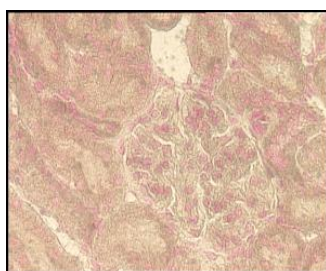
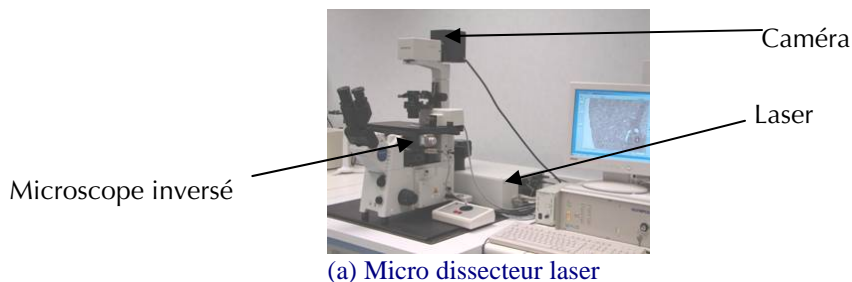
La microdissection laser

Françoise Borde, Catherine Rochereau, Nicolas Dagues, Valérie Pawlowski, Xavier Palazzi et Stephan Chevalier. Contact : francoise.borde@pfizer.com.
Pfizer Global R&D, Safety Sciences Europe, Pathology and Safety Attrition Laboratories, Amboise.

Le Centre de Recherche PFIZER d'Amboise utilise la microdissection laser pour évaluer le niveau d'expression des

ARN messagers dans des fragments de tissus prélevés sur des animaux de laboratoires. Après avoir décrit la méthodologie,

nous l'illustrerons avec un exemple d'évaluation du niveau de podoplasmine dans les glomérules de rein de rat.



(b) Glomérule rénal (x40)



(c) Découpe du glomérule



(d) Prélèvement du glomérule

Le système de microdissection laser 'PALM Robot Micro Beam' (Zeiss) est constitué d'un laser associé à un microscope inversé et une caméra, le tout piloté par un système informatique (a). Le microscope et la caméra permettent de visualiser les détails de la coupe histologique d'un tissu (x40). Le principe de fonctionnement de la microdissection repose sur l'émission d'un rayon laser UVA à une longueur d'onde de 337nm. Ce faisceau est dirigé sur la coupe du tissu, ce qui permet de découper de façon micrométrique, par un phénomène photomécanique, le spécimen sélectionné. L'échantillon de tissu est ensuite directement propulsé dans le capuchon d'un tube Eppendorf. Les ARN

totaux contenus dans cet échantillon sont purifiés à l'aide d'un kit commercial (Qiagen) et analysés par RT-PCR en temps réel. Cette méthode de prélèvement évite le contact entre l'échantillon d'intérêt et les sources potentielles de contamination qui pourraient dégrader des ARN messagers. Cette technique est applicable sur différents supports tels que des coupes histologiques (congelées ou non), des frottis, des cyto-centrifugations ou des préparations de chromosome en métaphase. Elle permet également à partir d'une même coupe, de comparer un tissu tumoral à un tissu sain.

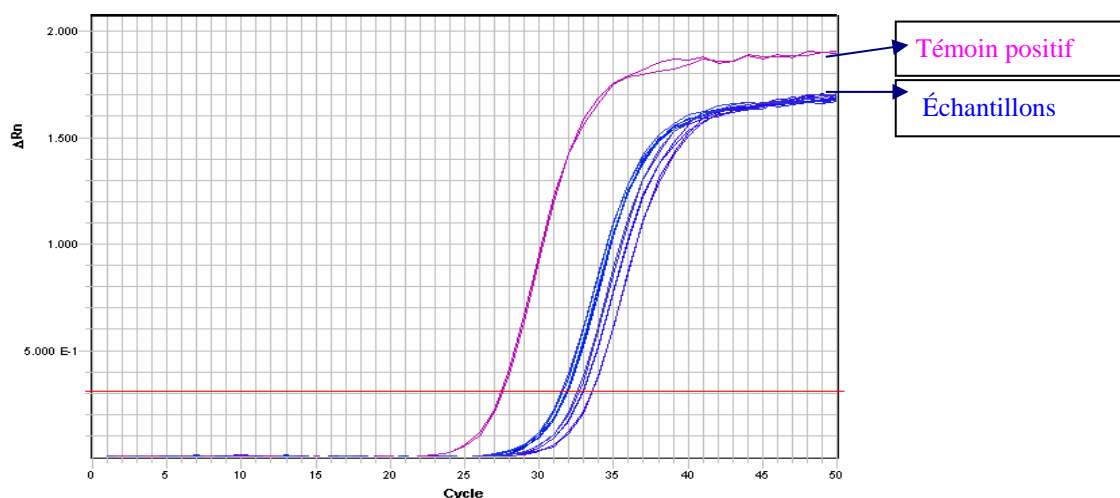
Le rein est la voie principale d'excrétion dans l'urine

des déchets métabolique non-volatiles, des médicaments et des toxines. De fait, les xénobiotiques peuvent cibler les glomérules du rein, dont la fonction essentielle est de filtrer le plasma sanguin, et ainsi d'induire des syndromes néphrétiques variés. Les podocytes, cellules épithéliales des glomérules, sont spécialisés dans la fonction de filtration. La podoplasmine est une glycoprotéine membranaire spécifique des podocytes qui peut être utilisée comme marqueurs des glomérules. Chaque glomérule de rein de rat à un diamètre d'environ 200 μm . Des coupes histologiques de 10 μm d'épaisseur sont effectuées sur des prélèvements de rein congelés à -80°C .

Les coupes sont ensuite appliquées sur des lames spécifiques de type 'Palm membraneSlides NF' (Zeiss). Les lames sont colorées par le 'kit Histo-gen' (Arcturus) pour identifier les glomérules (b) avant d'effectuer la microdissection (c et d). Afin de limiter la dégradation des ARN, des séries de microdissection de 40 glomérules ont été réalisées puis ajoutées pour obtenir en final des prélèvements de 120, 240 et 360 glomérules. L'extraction des

ARN totaux est réalisée à l'aide du kit 'Rneasy micro' (Qiagen). La faible quantité d'ARN purifiés ne permet pas leur quantification par spectrophotométrie. La RT-PCR en temps réel est donc réalisée 'en aveugle', à partir de chaque spécimen d'ARN total, sur un thermocycleur 'ABI prism 7900' (Applied Biosystems). Un échantillon de 50ng d'ARN total de rein (Ambion) est utilisé comme contrôle positif d'amplification. L'ARN ribosomal 18S est utilisé

pour vérifier la qualité des ARNm et normaliser les résultats d'amplification des différents échantillons. Dans cette expérience, l'amplification de l'ARNr 18S était similaire pour les différents échantillons (n=120, 240 et 360). Les courbes d'amplifications obtenues pour l'ARNm de la podoplanine dans l'échantillon d'ARN total de rein et dans les échantillons de glomérules purifiés sont illustrées dans la figure ci-dessous.



La quantité de cet ARNm est plus importante dans le contrôle positif d'ARN total de rein (Ct = 27) que dans les échantillons de glomérules (31 < Ct < 33). Ceci s'explique par une quantité plus importante d'acides nucléiques pour le témoin. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre les valeurs de Ct et le nombre de glomérules catapultés par échantillon. Cette observation peut venir du fait que la proportion initiale de matériel ne varie que d'un facteur 1 à 3, ce qui implique une faible différence de Ct

en final, d'autant que les quantités initiales de l'ARN d'intérêt semblent très réduites. Kohda *et al.* rapportent en effet que la détection de la podoplanine par microdissection suivie de RT-PCR n'est possible que dans 2% des glomérules rénaux pris individuellement. Nos résultats confortent ces données et la difficulté à amplifier les ARN nous semble plutôt liée à un extrêmement faible niveau basal d'expression qu'à un manque de sensibilité de la méthode employée.

En conclusion, la microdissection laser est un outil de précision qui permet de sélectionner des échantillons histologiques d'une taille pouvant être inférieure à 100µm et d'analyser des ARNm dont la qualité est préservée. Cependant, le fait même de travailler avec de faibles quantités de matériel implique de compléter cette méthode par une amplification des acides nucléiques ou par des mesures de spectrophotométrie permettant de normaliser les valeurs d'amplification obtenues.

Bataille Navale



Les fonds de fonds Technologiques

Thierry Breton, ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, Francis Mayer, directeur général de la Caisse des dépôts, et Philippe de Fontaine Vive, vice-président de la Banque européenne d'investissement, ont inauguré, le 13 octobre 2005, ce Fonds de fonds technologique. Doté de 150 millions d'euros apportés à parité par l'État, la Caisse des dépôts et le Fonds européen d'investissement, le Fonds de fonds technologique (FFT) prendra des participations dans des fonds de capital risque, qui eux-mêmes investiront dans des entreprises techno-

logiques. **Le FFT agit doc comme un catalyseur!**

Thierry Breton a déclaré que la France souffre d'un déficit de moyennes entreprises : "Ce sont surtout les PME qui font l'emploi et seules 4% de nos PME exportent contre 18% en Allemagne, il faut donc inciter les entreprises à travailler pour l'export en leur favorisant l'accès aux capitaux". Ce fonds de fonds sera géré par la filiale de capital investissement de la Caisse des dépôts, CDC Entreprises. Le but de cette action commune est **d'apporter des capitaux supplémentaires pour financer la création et le**

développement des PME innovantes, mais aussi de structurer le marché du capital risque, en renforçant les fonds existants comme en permettant la création de nouveaux fonds.

Le Fonds public pour le capital risque et les Fonds de promotion du capital risque lancés respectivement en 1998 et en 2000 (150 millions d'euros) ont permis de financer 31 fonds et à travers eux 481 entreprises technologiques. Les entreprises travaillant dans les **sciences de la vie représentent 23%** de l'ensemble des entreprises aidées par les 2 premiers Fonds.

Production écologique de biodiesel grâce à un catalyseur à base de glucides

Une équipe japonaise (T. Masakazu et al. *Nature* 2005, **438**, 178) de l'Institut de Technologie de Tokyo vient de décrire la préparation d'un catalyseur propre obtenu par sulfonation d'un polymère solide préparé par pyrolyse partielle d'un glucide : le glucose, le saccharose, l'amidon ou la cellulose. La carbonisation incomplète d'un glucide conduit à un matériel carboné rigide qui se compose de petits feuillets aromatiques polycycliques dans une structure tridimensionnelle à base de carbone sp^3 . La sulfonation de ce matériel produit un solide stable avec une forte den-

sité en sites actifs, qui est un catalyseur très efficace et peu coûteux. Pratiquement, le glucide est incomplètement carbonisé à 400°C (pyrolyse) pendant 15 h ; des groupes sulfoniques sont ensuite introduits par action de l'acide sulfurique fumant à 150°C pendant 15 h. L'analyse structurale indique que les échantillons préparés se composent de feuillets de carbone amorphe portant des groupes hydroxyles -OH et carboxyliques -CO₂H ainsi qu'une forte densité en groupes -SO₃H. Ce catalyseur est très propre en ce sens qu'il ne se dégrade pas en

cours d'utilisation. Le catalyseur est récupéré par une simple décantation, il ne nécessite pas une étape délicate de séparation comme c'est le cas avec le catalyseur classique : l'acide sulfurique. Le biodiesel est produit par l'estérification d'acides gras : (acides oléique et stéarique, ...) d'huiles végétales en présence d'éthanol. L'activité du sulfonate solide en tant que catalyseur est beaucoup plus élevée que celle des catalyseurs acides solides conventionnels, à base de naphthalène par exemple, qui sont en outre beaucoup plus chers à obtenir.

Le scandale Hwang Woo-suk ou comment la course au succès est incompatible avec l'éthique

L'histoire du clonage thérapeutique humain en vue de créer des cellules souches embryonnaires utilisables pour la thérapie cellulaire, s'est transformée ces derniers mois en un mauvais roman policier.

Tout débute en 2003 avec une note d'une page dans *Science* signée par Gérald Schatten, un des grands spécialistes du clonage aux Etats Unis. Elle rapporte l'échec du clonage par transfert de noyau chez les primates après

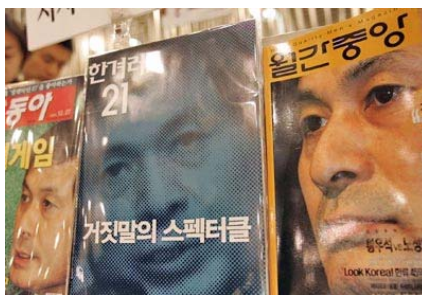
des essais ayant nécessité l'utilisation de 716 ovocytes de singes. L'article conclut à la difficulté, si ce n'est l'impossibilité d'obtenir dans un proche avenir des cellules souches embryonnaires clonées chez l'homme.

A peu près un an après cette annonce, coup de tonnerre dans le domaine avec la publication par le groupe coréen dirigé par le Professeur Hwang Woo-suk de l'obtention d'une lignée de cellules souches embryonnaires humaines par transfert de noyau. Certes, le rendement est très faible, il a fallu 242 ovocytes pour aboutir à cette lignée unique, mais l'avancée est importante et fait la une de tous les journaux scientifiques et autres. Elle place la Corée du sud et l'équipe de Hwang Woo-suk en position de leader dans le domaine.

En mai 2004 les premiers problèmes apparaissent ; en effet, on soupçonne Hwang Woo-suk de manquement à l'éthique sur la provenance des ovocytes. Ceux-ci auraient été achetés ou prélevés sur des collaboratrices en échange de la signature de l'article. Hwang Woo-suk et toute son équipe nient tout fondement à ces allégations. L'affaire en reste là et en juin 2005, un nouvel article co-signé par Hwang Woo-suk et l'américain G. Schatten est publié. Il présente une nouvelle avancée relative au rendement de cette technique ; il a fallu seulement 182 ovocytes pour produire 11 lignées de cellules souches. Autre nouveauté également très importante dans l'optique de la thérapie cellulaire, les noyaux transférés dans les ovocytes proviennent de cellules de la peau de malades susceptibles d'être traités par des protocoles de thérapie cellulaire. C'est l'apogée des travaux de Hwang Woo-suk qui conduit le 19 octobre 2005 à la création d'un Centre de recherche sur le clonage en Corée du Sud. D'après G. Schatten qui participe à cette création le Centre pourra produire chaque année plusieurs centaines de lignées de cellules souches embryonnaires. La conclusion d'un article sur le sujet dans le journal *Le Monde* était : «...une initiative a priori promise à un grand avenir....» (21/10/2005 J.Y. Nau).

Nouveau coup de tonnerre en novembre 2005 avec l'annonce

par G. Schatten dans la revue *Science* d'un manquement aux règles de l'éthique au cours des travaux de Hwang Woo-suk en 2004 ; il confirme que l'origine des ovocytes pose problème. Le 24 novembre, le Professeur Hwang Woo-suk reconnaît que des ovocytes ont été achetés et que des pressions ont été exercées sur des collaboratrices pour en obtenir. Il démissionne immédiatement de la direction du Centre créé un mois plutôt. Considéré comme un héros en Corée, il continue toutefois à être soutenu par les autorités du pays arguant que la loi de bioéthique interdisant le commerce des ovocytes a été adoptée en janvier 2005 donc après les faits reprochés. L'affaire rebondit rapidement à propos de la publication de 2005 pour laquelle deux corrections sont déjà parvenues à la revue *Science* (un tableau inexact et des photos de cellules dupliquées). Sur la base de témoignages anonymes et des révélations de deux co-auteurs de la publication partis aux Etats Unis de continuer leur recherche, une chaîne de Télévision coréenne (MBC) met en cause la réalité des résultats parus dans l'article de 2005.



Le professeur Hwang Woo-suk dans la tourmente fait la une des journaux

Dans une lettre ouverte publiée dans *Science* le 13 décembre 2005, des personnalités scientifiques compétentes dans le domaine du clonage (I. Wilmut, M.D. West, R. Lanza ...) demandent l'examen des clones cellulaires de Hwang Woo-suk par une commission d'enquête.

Le 15 décembre, une demande de rétractation de l'article est formu-

lée par l'ensemble des auteurs de l'article de 2005. Cela fait également beaucoup de remous en Corée du sud où, à la demande de 30 scientifiques, un comité a été mis en place à l'université nationale de Séoul pour enquêter sur les résultats de Hwang Woo-suk. Ce comité a annoncé que les données concernant 9 des 11 lignées ont été manipulées et qu'il y a de sérieux doutes sur les deux autres.

Quelle morale tirer de cette histoire?

- Pour le scientifique Hwang Woo-Suk, les affaires vont de plus en plus mal et ses anciens alliés ne cessent de faire marche arrière. Son laboratoire est fermé et surveillé par des caméras, ses ordinateurs sont confisqués.

- Pour la science, la falsification de résultats touchant la recherche sur les cellules embryonnaires renforce les positions des opposants à ce type de recherches qui prédisaient l'arrivée très rapide de dérives éthiques.

- Pour les chercheurs dans ce domaine, ils doivent s'attendre à un durcissement des procédures de contrôle des publications.

- Pour la Corée du sud, c'est un vrai séisme qui fait beaucoup de tort au gouvernement en place, fortement engagé au côté de Hwang Woo-suk

- Pour beaucoup de pays des lois qui allaient être votées favorisant le clonage thérapeutique sur la foi des résultats de Hwang vont être retirées. Faisant ainsi reculer de plusieurs années les espoirs que l'on pouvait mettre dans la thérapie cellulaire

Pour les chercheurs lancés dans une course effrénée au scoop, la leçon est claire : il ne faut pas signer une publication pour le prestige sans avoir participé à une seule des expériences, comme l'a reconnu lui-même G. Schatten.

Laissons le mot de la fin à une citation de la journaliste C. Bensimon «le clonage humain redevient ce qu'il n'a jamais cessé d'être: un mirage»

CNRS : Arnold Migus est nommé directeur général

Arnold Migus a été nommé directeur général du CNRS, en Conseil des ministres du 18 janvier 2006 sur proposition de François Goulard. Arnold Migus, cinquante-sept ans, ancien élève de l'Ecole polytechnique, docteur ès sciences physiques, directeur de recherche CNRS en 1984, au laboratoire d'optique appliquée, directeur, de 1996 à 2003, du Laboratoire pour l'utilisation des lasers intenses, et, depuis 2003, directeur général de l'Institut d'optique et de l'Institut lasers et plasmas. Arnold Migus secondera Catherine



Bréchnignac, récemment nommée Présidente du CNRS.

Un décret en cours de préparation devrait porter Catherine Bréchnignac au poste de PDG : président-directeur général de l'organisme, à l'image de ce qui existe dans d'autres établissements publics. Avant la fin de l'année, le CNRS sera donc dirigé par un PDG choisissant lui-même un directeur général partageant ses objectifs et nommant ses principaux adjoints.

Réorganisation du CNRS

Avec 26 000 personnes (dont 11 600 chercheurs et 14 400 ingénieurs, techniciens et administratifs), un budget qui s'élève à 2,214 milliards d'euros HT pour l'année 2004, une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur 1 260 unités de recherche et laboratoires.

Le 19 mai 2005, le conseil d'administration du CNRS a approuvé l'architecture de la nouvelle organisation de l'établissement.

La **direction scientifique générale** est chargée, auprès du directeur général, de la mise en œuvre de la politique scientifique du CNRS. Elle regroupe et coordonne les départements scientifiques et les instituts nationaux.

Les six **départements scientifiques** sont :

- 4 départements "disciplinaires"
 - **Homme et société**
 - **Vivant**
 - **Chimie**
 - **Mathématiques, informatique, physique, planète et univers** (MIPPU) ;
- les deux instituts nationaux, **IN2P3** (Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules) et **INSU** (Institut National des Sciences de l'Univers), sont reliés au département **MIPPU**

et deux départements "transverses"

- **Environnement et développement durable**
- **Ingénierie**

Il est créé **cinq directions interrégionales** : Ile-de-France, Nord-Est, Nord-Ouest, Sud-Est et Sud-Ouest. **Le directeur interrégional** est membre du comité de direction du CNRS. Avec les délégués régionaux de l'interrégion, qui sont ses adjoints, il représente le CNRS en région.

Ministère de la Recherche: Création d'une Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation.

Le ministère de la Recherche prépare une réforme de l'organisation interne du ministère de la rue Descartes. Les deux principales directions actuelles (sciences et technologie) vont être fusionnées au sein d'une **Direction générale de la recherche et de**

l'innovation (DGRI).

Cette nouvelle direction aura la charge de piloter le fonctionnement des agences (récemment créées : **Agence nationale de la recherche, Agence de l'innovation industrielle et Agence de l'évaluation**), de coordonner

l'action des établissements publics scientifiques et technologiques (CNRS, Inserm, Inra, Inria...) et d'assurer le secrétariat du Haut Conseil de la science et de la technologie en cours de constitution. La DGRI devrait être opérationnelle au dès ce printemps.

Jean-Luc Ansel prend la direction de la Cosmetic Valley

Jean-Luc Ansel, l'ancien directeur du Codet, a pris la direction de la Cosmetic Valley le 2 janvier 2006.

Dotée d'un budget de 1.3 M€, l'association aura pour mission de rendre opérationnel le nouveau pôle de compétitivité « Sciences de la beauté et du bien-être » et de fournir un soutien aux PME souhaitant se lan-

cer dans la recherche. La Cosmetic Valley a étendu son périmètre et compte désormais 80 adhérents en Région Centre, Haute-Normandie (Eure) et Ile-de-France (Yvelines). Si l'Eure-et-Loire, département historique de la Cosmétique Valley, reste au cœur du dispositif, de nouveaux domaines d'attribution se répartiront en fonction des

compétences de chacun : la recherche et l'innovation dans les villes universitaires d'Orléans et de Tours, l'emballage dans l'Eure, la formation pour Rambouillet et les Yvelines, qui abrite l'Isipca de Versailles, première école au monde des métiers de la parfumerie et de la cosmétique.

CoReT



Conseil de la recherche et de la technologie

L'année 2005 a vu la mise en place du CoReT (Conseil de la Recherche et de la Technologie de la Région Centre). Ce Conseil a pour mission d'apporter une aide à l'élaboration d'une stratégie régionale en matière de recherche ainsi que l'élaboration d'outils pour la sélection de projets. La session inaugurale des 14 et 15 octobre 2005 a permis de déterminer les premières pistes de travail de ce Conseil, à

savoir : la réalisation d'un état des lieux de la recherche en région Centre, l'analyse de quatre domaines prioritaires (l'énergie, les sciences humaines et sociales, le rayonnement international de la recherche régional, et les sols et l'eau), et une comparaison de la stratégie en R&D de la région Centre avec celle de la région Rhône-Alpes. D'autres thèmes feront également l'objet d'études par ce conseil : les as-

pirations sociétales, l'analyse de l'existant en physique et chimie du vivant, l'agriculture durable. Le CoReT se réunira à deux reprises en 2006. Entre temps, le travail se fera par messagerie électronique ou téléconférence par petits groupes constitués parmi les 30 membres qui composent le conseil.

Membres nommés

Yves FARGE **Président du CoReT**
Patrice ANDRÉ
Gilles ARGY
Jacques BATTISTELLA
Jean-Claude BERNIER
Claude-Isabelle BRELOT
Bernard CHEVASSUS-AU-LOUIS
Patrick COUVREUR
Jean-Luc GAFFARD
Philippe GILLET
Daniel GUINARD
Thierry HERCEND
Benoit PERTHAME
Robert PEZZANI
Pierre RADANNE
François ROUGEON
Victor SANCHEZ
Etienne THIRY
Paul VIGNY

Représentants des organismes

BRGM
Cemagref
CEA le Ripault
CNRS
INRA
Inserm
IRD
MNHN
Université d'Orléans
Président
Suppléant
Université François-Rabelais de Tours
Président
Suppléant
Philippe VESSERON
Bernard ABRIAL
M. Dominique MAILLOT
Josette ROGER
M. Dominique KING
Léandre POURCELOT
Yvelyne PONCET
Xavier LEGENDRE
Gérald GUILLAUMET
Youssef TOURÉ
Michel LUSSAULT
Loïc VAILLANT

Invités permanents

CESR Centre
Conseil économique et social régional
Jean-Claude BOURQUIN
DRRT Centre
Délégué régional à la recherche et à la technologie
M. Claude FLEURIER
Président du COPE
Comité d'orientation du pôle d'excellence en matière d'énergie
Jacques VARET

L'activité du CoReT auprès de Michel SAPIN, Président de la Région Centre, est plus particulièrement suivie par Patrick RIEHL, Vice Président délégué à la Recherche et à l'enseignement supérieur

Contact : Marguerite CHARLIER

Chargée de Mission Recherche - CoReT

Direction de l'enseignement supérieur, de la recherche et du transfert de technologie (DESRTT)

Tél : 02 38 70 35 05

Mél : marguerite.charlier@regioncentre.fr

Mise en place du Comité Touraine de la Fondation pour la Recherche Médicale

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) a installé son Comité Touraine le mardi 7 février dans une réunion amicale effectuée dans la mairie de Tours, en présence de Mme Ghislaine ALAJOUANINE, Président du Directoire de la FRM, de M Loïc VAILLANT, Vice-président chargé de la recherche de l'université de Tours et de Mlle Sylvie ROUX, adjoint au maire de Tours.

Le président du Comité Touraine, Pr. Jorge ARGIBAY, a exposé l'importance d'une activité locale de la FRM pour la communauté scientifique tourangelles, riche d'équipes de recherche médicale de haut niveau au sein du Centre Hospitalier Universitaire et des Facultés de Médecine, de Pharmacie et de Sciences. Il a sou-

ligné le rôle important des financements privés dans la recherche biomédicale et en particulier ceux des Fondations. Madame ALAJOUANINE a rappelé que la FRM, déclarée d'utilité publique, est la plus ancienne (créée en 1947) des fondations en France dédiées à l'obtention de ressources d'origine privée sous la forme de dons, de legs et d'actions adressées au grand public. Elle a également précisé que les ressources obtenues sont utilisées pour développer des programmes de soutien aux chercheurs et aux équipes de recherche, et qu'un chercheur sur trois dans le domaine de la recherche médicale a bénéficié, sous une forme ou une autre, du soutien de la FRM. La gestion est faite dans une transparence et un esprit d'éthique exemplaires

depuis presque 60 ans d'existence de la fondation.

Cette démarche traditionnelle de la FRM a été récemment complétée par une politique d'ouverture au monde de l'entreprise. De nouvelles initiatives permettront aux entreprises de chaque région d'aborder le « parrainage » des équipes scientifiques avec des formules de mécénat liées à l'exemption d'impôt.

Remercions le président et les membres du comité Touraine de la FRM pour leur investissement bénévole dans cette entreprise difficile mais appréciée et soutenue par la communauté scientifique.

Contact : Jorge Argibay

Jorge.argibay@univ-tours.fr

L'INSERM en région Centre.

La dernière lettre de Biotechnocentre faisait état des structures de la région Centre affiliées à L'INSERM représentatives de la montée en puissance de l'organisme en Région. C'était sans compter sur la présence des chercheurs hors unité qui représentent une force importante de L'INSERM, en particulier au sein du Centre de biophysique moléculaire (CBM) et de l'ICOA d'Orléans. En effet le CBM compte 5 cher-

cheurs statutaires INSERM (2DR, 3CR) responsables des équipes « Vectorologie et Trafic Intracellulaire » (AC Roche), « Transfert de gènes par des vecteurs synthétiques » (P Midoux), « Radiobiologie des acides nucléiques et des protéines » (M Spothheim-Maurizot) ou affiliés aux équipes « Reconnaissance ADN-proteine » (JM Malinge) et « Biologie cellulaire et moléculaire de la glycosylation » (F

Piller) et un ITA (Yves Aubert dans l'équipe de U.Asseline au CBM. L'ICOA compte également un DR (JC Jacquinet).

Ainsi la Région compte t'elle 15 chercheurs statutaires INSERM (U 6 1 9 : 6, CBM :5 ;U618 :2, ESPRI3855 :1), 6 ITA (U619 :5 ; CBM :1) auxquels il convient d'ajouter 7 étudiants en thèse qui bénéficient actuellement d'une bourse INSERM/Région.

Hommage à Pierre Potier

Pierre Potier est mort le vendredi 3 février 2006 à l'âge de 71 ans. Pharmacien et chimiste, il était membre de l'Académie Nationale de Pharmacie, membre de l'Académie des Sciences, Chevalier de la Légion d'Honneur et Commandeur dans l'Ordre National du Mérite. Chercheur hors du commun, il a reçu la médaille d'or du CNRS en 1998 et obtenu de nombreuses distinctions internationales.

Avec ses collaborateurs, il a synthétisé de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique. La carrière de Pierre Potier est étroitement associée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS) de Gif-sur-Yvette, qu'il dirigea de 1974 à 2000. Initialement, il mit au point un test biologique simple - le test à la tubuline - pour sélectionner des produits à activités potentiellement antitumorales. Ses travaux ont conduit à la découverte de la Vinorelbine (alcaloïde dérivé de *Vinca*) et du Docétaxel (dérivé de *Taxus baccata* L., l'if européen). À partir d'extraits, il obtint un composé qu'il transforma en un médicament, connu sous le nom commercial de Taxotère, un des médicaments anticancéreux les plus utilisés au monde.

Les redevances des brevets, pris par Pierre Potier et ses collaborateurs et exploités par les industriels, ont permis d'assurer à l'Institut de Gif-sur-Yvette un autofinancement remarquable. Il a ainsi démontré que la recherche publique pouvait être le moteur d'une recherche fructueuse et que la coopération entre institutions publiques et industrie privée permet à chacun des partenaires de bénéficier du savoir-faire de l'autre.

« Sa fréquentation des plus hauts responsables politiques et scientifiques ne lui avait pas fait perdre son caractère fantasque, rieur et volontiers provocateur. Son sens de la répartie, son humour, sa générosité et sa grande culture lui conféraient une place exceptionnelle parmi tous ceux qui rêvaient, depuis Claude Bernard, de réconcilier chimistes et biologistes ». François Chast, membre de l'Académie Nationale de Pharmacie.

Sanofi-Aventis a encore des projets pour son site de Tours

Après avoir bouclé un programme d'investissement de 10 Me sur son unité de Tours (25 000 m² couverts et 450 salariés), Sanofi-Aventis envisage d'y lancer d'autres médi-

caments au cours des deux ou trois prochaines années. Ils concerneront sans doute les désordres métaboliques (l'Acomplia/rimonabant, cf LV n°396) ou des affections du

système nerveux central (SNC).

Lettre Valoire 20/12/05



L'Association des DOCTorants de Tours (l'ADOCT) a été créée en 1998 pour valoriser la formation doctorale, favoriser l'insertion professionnelle des doctorants en facilitant les contacts avec les entreprises et les divers organismes. Elle a également pour but de développer la communication et les relations entre doctorants, masters et jeunes chercheurs de l'école doctorale SST (Santé Sciences et Technologies).

L'ADOCT compte aujourd'hui une cinquantaine de membres et dispose d'un site Internet actualisé en permanence, où les doctorants peuvent trouver des informations diverses telles que les dates de concours, des annonces de congrès, de post-docs et qui sert également d'espace de rencontre et d'échange entre doctorants. Une partie de ce site est consacrée à l'information auprès des étudiants en licence et master sur des questions d'orientation et de stages. Dans ce même but, l'ADOCT organise des réunions d'information avec les étudiants de deuxième cycle pour les aider dans leur choix d'orientation.

Un autre rôle de l'association est l'organisation régulière de sorties socioculturelles telles que des sorties sportives ou des sorties thématiques. Actuellement, des petits déjeuners thématiques sont en cours d'organisation. Le principe serait d'inviter un intervenant extérieur qui aborderait des sujets divers tels que le recrutement dans le privé, comment composer son dossier de qualification...

L'ADOCT est une association qui a le souci de répondre à l'attente des doctorants. Tous les membres ont la possibilité de proposer des sorties ou des événements que le bureau essaye de mettre en place. Cet échange permet à l'association d'être dynamique.

Après le succès de la co-organisation de la journée BIOTechno2005 à Poitiers par l'ADOCT et l'ADBEP (Association des Doctorants en Biologie Environnement de Poitiers), l'association a décidé d'organiser cette année, toujours en partenariat avec Poitiers, la journée BIOTechno2006 à

Tours (30 Juin 2006 – Faculté de Pharmacie). En effet, l'ADOCT a rejoint le réseau national BIOTechno, un groupement de 13 associations de doctorants dont le but est d'organiser des rencontres entre jeunes chercheurs et entreprises privées. Ce réseau a pour but d'améliorer l'insertion professionnelle des jeunes chercheurs, en particulier des docteurs en Sciences de la Vie.

Aujourd'hui l'entreprise est plus qu'une alternative aux organismes publics de recherche, qui n'accueillent que 20 à 30 % des docteurs. Cette manifestation s'impose comme un rendez-vous majeur entre, d'une part, les entreprises régionales, mais aussi nationales, et, d'autre part, les jeunes doctorants en Sciences de la Vie de Tours. Cette journée sera l'occasion de tisser des liens privilégiés entre les doctorants et les entreprises présentes.

Contact :
Mireille.ainciburu@etu.univ-tours.fr

En Sciences de la Vie et de la Santé

Université d'Orléans

15 novembre 2005

Gaëlle-Anne CREMER

«Nouvelle approche pour l'immunothérapie anti-tumorale : synthèse et évaluation de glycoprotéines modulaires branchées analogues de MUC1 obtenues par ligation chimique.»

Directeur de thèse : A. DELMAS

25 novembre 2005

Nathalie GILLARD

«Effets des radiations ionisantes sur des complexes ADN-protéine.»

Directeur de thèse : M. SPOTHEIM-MAURIZOT

28 novembre 2005

Laëtitia MAGNOL

«Approches génotypique et phénotypique de modèles murins de pathologies humaines.»

Directeur de thèse : Y. HERAULT

7 décembre 2005

Aristotelis ANTONOPOULOS

«Caractérisation par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse d'oligosaccharides sulfatés. Application à des hydrolysats de carraghénanes.»

Directeur de thèse : M. LAFOSSE

9 décembre 2005

Aurélien RAPPAILLES

«Identification et caractérisation des cibles de DSP1 chez *Drosophila melanogaster*.»

Directeur de thèse : D. LOCKER

9 décembre 2005

Dubravko PAVOKOVIC

« Effet de glucides métabolisables et non-métabolisables sur la croissance, la différenciation cellulaire et l'expression de protéines cellulaires et pariétales de lignées de

betterave sucrière normale et habituées.»

Directeurs de thèse : D. HAGEGE et M. KRSNIK-RASOL

12 décembre 2005

Christophe HANO

«Régulation de la biosynthèse des lignanes chez le lin oléagineux (*Linum usitatissimum*).»

Directeurs de thèse : E. LAINE et F. LAMBLIN

19 décembre 2005

Teresa VASCONCELOS

« Structuration des populations portugaises de *Tomicus* (Coleoptera : Scolytinae), aspects moléculaires et comportementaux en liaison avec les espèces de pins hôtes»

Directeurs de thèse : M. BRANCO et F. LIEUTIER

20 décembre 2005
Nicolas JOUBERT
 « Synthèse et évaluation de nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite C dans un système replicon. »
 Directeur de thèse : L. AGROFOGLIO

21 décembre 2005
Vincent BEZY
 « Développement de méthodologies séparatives couplées à la spectrométrie de masse pour le dosage des nucléotides et nucléosides antivirus du VIH »
 Directeurs de thèse : P. MORIN et L. AGROFOGLIO

22 décembre 2005
Eric MENNESSON
 « Transport transendothélial de gènes : études dynamiques du passage sélectif de polyplexes à travers l'endothélium vasculaire pulmonaire. »
 Directeur de thèse : C. PICHON

Université de Tours

10 novembre
Sophie PENNETIER
 « Identification et caractérisation de gènes préférentiellement exprimés dans l'ovocyte bovin. »
 Directeur de thèse : P. MERMILLOD

25 novembre
Mathieu BARRIER
 « Immunostimulation d'animaux nouveau-nés pour les protéger contre la cryptosporidiose »
 Directeur de thèse : F. LAURENT

25 novembre
Dominique HAZARD
 « Conséquences sur la fonctionnalité de l'axe corticotrope d'une sélection génétique divergente sur l'immobilité tonique chez la caille »
 Directeur de thèse : D. GUEMENE

28 novembre
Sabrina GABA
 « Traits de vie impliqués dans l'adaptation aux pressions environnementales : cas de la résistance aux benzimidazoles des nématodes d'ovins »
 Directeur de thèse : J. CABARET

28 novembre
Véronique THIMON
 « Protéases et maturation épидидymaire des spermatozoïdes »
 Directeur de thèse : J-L GATTI

30 novembre
Sophie SERRIERE
 « Evaluation de l'apport de la spectroscopie de résonance magnétique dans le diagnostic précoce de l'hypoxie ischémique périnatale : accident hypoxoischémique et inflammation in utero »

Directeur de thèse : L. POURCLOT

1^{er} décembre
Mathieu GAUTIER
 « Etat de l'hypoxie chronique et du monoxyde de carbone sur la fonction cardiaque et l'activité des canaux potassiques des cellules musculaires lisses d'artères coronaires chez le rat »

Directeur de thèse : P. BONNET

1^{er} décembre
Emmanuel GODAT
 « Contribution des protéases à cystéine à la réaction inflammatoire lors de bronchopneumopathies chroniques obstructives »
 Directeur de thèse : G. LALMANACH

2 décembre
Marie-Odile FAURE
 « Bone morphogenetic proteins (BMPs) : new modulators of the follicle stimulating hormone (FSH) Synthesis and release »
 Directeur de thèse : C. TARAGNAT

5 décembre
Sylvain PINCEBOURDE
 « Biophysique environnementale des insectes endophytes »
 Directeur de thèse : J. CASAS

7 décembre
Sophie CORNILLIER-ARSENE
 « Physiopathogénie des occlusions veineuses rétinienne : étude de la microcirculation rétinienne et des troubles de l'hémostase »
 Directeur de thèse : F. TRANQUART

8 décembre
Sébastien ROGER
 « Intervention des canaux sodiques

dépendants du voltage dans l'invasivité de cellules tumorales »
 Directeur de thèse : J-Y LE GUE-NEC

9 décembre
Hélène BOURGOIN-HERARD
 « Méthodes pharmacocinétiques appliquées à l'étude de la variabilité interindividuelle et à l'adaptation de la posologie des immunosuppresseurs »
 Directeur de thèse : C. LE GUELLEC

15 décembre
Nicolas GUYOT
 « Ciblage des protéases à sérine de neutrophile par des inhibiteurs protéiques recombinants en vue d'une thérapie inflammatoire »
 Directeur de thèse : T. MOREAU

16 décembre
Chris PLANQUE
 « Expression de kallistéines tissulaires humaines dans les cancers pulmonaires non à petites cellules »
 Directeur de thèse : Y. COURTY

19 décembre
Catherine ROUSSET
 « Inflammation maternelle et conséquences sur le cerveau du rat nouveau-né »
 Directeur de thèse : E. SALIBA

27 janvier
Cécile PARMENON
 « Synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes pour le traitement du diabète de type II et du syndrome métabolique »
 Directeur de thèse : M-C VIAUD-MASSUARD

Votre Région et Vous c'est Biotechnocentre

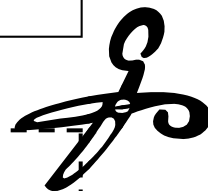
Biotechnocentre (*alias* les Biosciences en Région Centre) est une association qui rassemble les acteurs - tant du secteur public que du secteur privé - travaillant en Région Centre dans les domaines des Sciences de la Vie et de la Santé

L'Association a pour objectifs de :

- De constituer une vitrine des Biosciences de la Région Centre,
- De favoriser les contacts entre les scientifiques des laboratoires universitaires, des organismes de recherche : CNRS, INRA, Inserm, Hôpitaux et les scientifiques des entreprises industrielles,
- De contribuer à la formation des jeunes et à la diffusion de l'information scientifique et technique en organisant un colloque annuel de deux jours et en diffusant une lettre trimestrielle,
- De créer des synergies en tirant partie des potentiels intellectuel et matériel des Biosciences en Région Centre,
- De favoriser les travaux de recherche coopérative en assurant le lancement d'appels d'offres annuels, l'expertise objective des demandes par des spécialistes reconnus et travaillant hors de la Région Centre ; les meilleurs projets sont financés par la Région Centre, les Départements ou l'État.

*Merci de soutenir Biotechnocentre dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 2006.
Dupliquez ce document pour vos collaborateurs et vos collègues*

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