



- **Éditorial de la Présidente**
- **Biotechnocentre actualités**
  - Les conseils de l'association depuis janvier 2016
  - Les doctorants à l'honneur au 29<sup>e</sup> colloque
- **CRISPR par Philippe Horvath, une histoire un peu de chez nous...**
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - Physiologie de la Reproduction et des Comportements PRC
- **Spécificités régionales**
  - APR IR Région 2016 (session d'automne)
  - Start-ups et PME (R&D Sciences de la vie) de la région Centre-Val de Loire
  - Nouveaux Équipements
  - Laboratoires TERALI
- **Brèves biotechnologiques**
  - 3<sup>e</sup> Journée thématique Biotechnocentre : « Biodiversité et Innovations pour la santé et le bien-être », 23 juin 2017, Le Madagascar, Olivet (45)
  - 5<sup>e</sup> Assises Industrielles du LabEx MAbImprove
  - Sur l'évanescence de la mémoire de travail visuelle chez la Drosophile
  - Génome artificiel : 5 nouveaux chromosomes synthétiques de levure

## SOMMAIRE

### Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Lucile Burger ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Sarah-Anne David ; Anthony Delalande ; Agnès Delmas ; Sophie Ehrhardt ; Dounia El Hamrani ; Marion Ferté ; Sandy Figiel ; Jose-Manuel Gally ; Francis Gauthier ; Antoine Guiguet ; Florian Guillou ; Nathalie Guivarc'h ; Philippe Horvath ; Yves Le Vern ; Fabienne Margot ; Michel Monsigny ; Thierry Moreau ; Thierry Plouvier ; Florian Raes ; Henri Salmon ; Célia Sappei ; Catherine Taragnat ; Marie-Claude Viaud-Massuard

Présidente : Hélène Bénédicti - Responsable éditorial : Bertrand Castaing

Secrétariat : Nathalie Riche

Chers collègues et amis,

La mission de notre association est de contribuer à l'animation scientifique dans le domaine des Sciences du Vivant en région Centre-Val de Loire (CVL). Elle rassemble pour cela les acteurs régionaux de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, du Développement et de l'Innovation dans les domaines des Sciences du vivant lors des différentes manifestations qu'elle organise, Colloque d'Automne et Journée thématique de Printemps, dans le but de créer des synergies et de permettre l'élaboration de nouveaux projets.

Cette lettre de printemps est l'occasion de faire un bilan de la dernière manifestation organisée par Biotechnocentre à l'automne 2016 (le 29<sup>e</sup> colloque) et de présenter le prochain évènement, la Journée Thématique « Biodiversité et innovations pour la santé et le bien-être » qui se tiendra le 23 Juin à Orléans.

Le 29<sup>e</sup> colloque Biotechnocentre a eu lieu à Seillac les 13 et 14 Octobre 2016. Il a réuni 129 participants et permis la réalisation de 27 conférences et de 58 posters. Outre une présence importante des chercheurs académiques et du privé issus de la Région CVL, nous avons eu aussi une forte participation des étudiants de l'ED SSBCV 549 (Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant). En effet, 54 doctorants étaient présents : 12 ont présenté leurs résultats oralement et 42 par affiche.

Ce colloque multidisciplinaire a cette fois encore connu un grand succès et tenu toutes ses promesses. C'est à nouveau un pari gagné pour notre partenariat avec l'ED SSBCV.

Cela me donne l'occasion de remercier les deux directeurs de l'ED SSBCV Philippe Roingard de l'université de Tours et Luigi Agrofoglio de l'université d'Orléans (qui viennent de laisser leur poste à Thierry Moreau et Agnès Delmas, respectivement), pour leur aide et soutien indispensables à l'animation de l'ED par Biotechnocentre à l'occasion de son colloque d'Automne.

La manifestation à venir est la Journée Thématique « Biodiversité et innovations pour la santé et le bien-être ». La liste des conférenciers est détaillée dans cette lettre. C'est la 3<sup>e</sup> Journée Thématique que nous organisons après les « Approches métabolomiques » (2015) et « Les modèles animaux et leurs alternatives » (2016). L'idée lors de cette journée est d'explorer le potentiel régional : a) dans l'étude de la Biodiversité, b) dans son exploitation pour la construction de chimiothèques de produits naturels et de synthèse c) dans les applications qui peuvent en être faites en pharmacologie et cosmétologie. La Journée Thématique se tiendra à Orléans le 23 Juin 2017 au Restaurant Le Madagascar (Olivet) de 9h à 17h. Elle fera intervenir des chercheurs du Public et du Privé de la région CVL et son introduction sera réalisée par Monsieur Guy Janvrot, le Vice-Président de la Fédération Nationale de l'Environnement (FNE) du Centre Val de Loire, qui mettra en exergue la richesse de la Biodiversité régionale ainsi que les menaces qui la fragilisent.

Avant de vous souhaiter une bonne lecture, je voulais vous signaler la date du prochain colloque : les 12 et 13 Octobre 2017. Ce colloque sera le 30<sup>e</sup> et pour célébrer cet anniversaire, l'équipe de Biotechnocentre vous prépare un colloque exceptionnel avec plusieurs invités extérieurs de renommée internationale travaillant dans différents domaines des sciences du vivant dont un membre de l'Académie des Sciences et une lauréate des médailles d'argent et de l'Innovation du CNRS. Ce colloque sera aussi l'occasion d'une assemblée générale extraordinaire afin de modifier quelques points des statuts de l'association.

Enfin, je voulais, au nom de tous les membres du CA et du COS de Biotechnocentre, remercier la Région CVL pour son soutien financier sans lequel il serait impossible de réaliser ces évènements ouverts à tous les chercheurs et étudiants des Sciences du Vivant. 2017 est la dernière année de financement de Biotechnocentre par le « Réseau Thématique Régional ». Nous espérons que la concertation lancée par la Région CVL avec les acteurs de la Recherche en début d'année et la nouvelle stratégie de soutien à la Recherche qui en découlera permettront le renouvellement de ce type d'appel d'offre dans le futur afin que nous puissions continuer notre mission dans l'animation scientifique du domaine des Sciences du Vivant en Région CVL.

Bonne lecture et à bientôt lors de la Journée Thématique pour des échanges stimulants et constructifs.

Bien à vous

**Hélène BENEDETTI**  
Présidente de Biotechnocentre

# Le 29<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre

Photos © Nathalie Guivarc'h & Jean-Louis Dacheux



Moments choisis du 29<sup>e</sup> colloque et plus encore...  
sur <http://www.biotechnocentre.fr/>

## Les conseils de l'association depuis Janvier 2016

### Conseil d'Administration

#### Présidente

- **Hélène Benedetti**, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans

#### Vice-présidents

- **Christian Andrès**, Professeur, INSERM, U930, CHU, Tours

- **Bertrand Castaing**, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans

Responsable de la lettre d'information

#### Trésorier

- **Marc Bertrand**, Chef de Département « Recherche Biopharmaceutique », Technologies Servier, Orléans

#### Secrétaire

- **Catherine Taragnat**, Directeur de recherche INRA, UMR PRC, INRA Centre-Val de Loire

#### Membres du Conseil d'Administration

- **Catherine Baumont**, Présidente du centre de INRA Centre-Val de Loire, Correspondant INRA

- **Franck Brignolas**, Professeur, EA 1207, Université d'Orléans, Correspondant ED

- **Norbert Bromet**, Directeur Honoraire Biotec Centre, Orléans  
Correspondant PME

- **Sophie Ehrhardt**, Chargée de mission innovation biomédicament, Polepharma, Chartres

- **Nathalie Guivarc'h**, Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours

- **Gilles Pilate**, Directeur de recherche INRA, UR0588 AGPF, INRA Centre-Val de Loire

- **Marie-Claude Viaud-Massuard**, Professeur, EA 6306, Faculté de Pharmacie, Université de Tours

#### Commission École Doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du vivant (SSBCV) Orléans-Tours

- **Agnès Delmas**, Directeur de recherche CNRS, CBM Orléans

- **Thierry Moreau**, Professeur, Équipe DOVE, URA, INRA Centre-Val de Loire

### Comité d'orientation stratégique

#### Membres invités permanents

- **Anne Besnier**, vice-Présidente du conseil régional Déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche

- **Marc Guérin**, Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie (DRRT Centre-Val de Loire)

- **Catherine Dagorn-Scaviner**, Chargée de mission recherche au Conseil régional du Centre-Val de Loire (représentant Nicolas Dubouloz - Directeur de la Recherche et de la Technologie du Conseil Régional du Centre-Val de Loire).

- **Ioan Todinca**, Vice-Président de la Commission de la Recherche, Professeur Université d'Orléans

- **Emmanuel Lesigne**, vice-président du conseil scientifique (CS), chargé de la recherche, des études doctorales et de la valorisation, Université François-Rabelais, Tours.

#### Membres scientifiques

- **Jean-Louis Dacheux**, Directeur de Recherche Honoraire CNRS

Responsable logistique colloque

- **Henri Salmon**, Directeur de Recherche Honoraire INRA, Tours-Nousilly

Secrétaire adjoint et responsable du site web

- **Francis Gauthier**, Professeur Emérite, Université de Tours

#### Membres d'Honneur

- **Jean-Claude Chénieux**, Professeur Honoraire, Université de Tours

- **Michel Monsigny**, Professeur Emérite, Université d'Orléans

## Les doctorants à l'honneur au 29<sup>e</sup> colloque

Dans le but de participer à l'animation de l'École Doctorale 549 'Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant' commune aux Universités d'Orléans et de Tours, Biotechnocentre sous l'impulsion du professeur Franck Brignolas (Président de l'association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard a établi en 2012 un partenariat fort avec l'École Doctorale (ED). Ce partenariat a trouvé son expression par la mise à l'honneur des doctorants lors du colloque annuel organisé par l'association. Fort du succès des années précédentes, un nouvel appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2017. Les membres du Bureau ont retenu douze doctorants pour des présentations orales (trois doctorants par filière) et 35 doctorants pour des présentations par affiche. Deux prix de 1000 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues) et sept prix de 250 € ont récompensé les huit meilleures affiches.

Les membres du bureau de l'École Doctorale 549 SSBCV et des Conseils d'Administration, Scientifique et Technique de Biotechnocentre, remercient vivement tous les doctorants qui ont participé au 29<sup>ème</sup> Colloque. Nous avons tous apprécié la qualité scientifique de vos présentations (orales et par affiches), le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au 30<sup>e</sup> colloque qui se tiendra à Seillac les 12 et 13 octobre 2017.



### • Prix « Communication orale »

*Transfert du bénéfice associé à un entraînement exécutif sur les performances en mémoire épisodique chez des adultes âgés*

Le déficit de mémoire observé dans le vieillissement s'explique largement par un déficit d'utilisation de stratégies de mémoire appropriées associé à un déficit exécutif. Comparés aux adultes jeunes, les adultes âgés initient spontanément moins de stratégies efficaces (comme l'imagerie mentale ou la production de phrases) car celles-ci sont coûteuses en contrôle exécutif. 34 adultes âgés ont été évalués lors du pré-test et du post-test sur des épreuves exécutives et une tâche d'apprentissage de paires de mots suivi d'un rappel indicé. La stratégie mise en place pour apprendre chaque paire de mots a été relevée. Un groupe a été soumis à 10 sessions d'entraînement des fonctions exécutives tandis que l'autre groupe « contrôle » effectuait 10 séances sans stimulation cognitive. En pré-test, les deux groupes d'adultes âgés présentaient les mêmes profils cognitifs, alors qu'en post-test seul le groupe entraîné présentait une amélioration des performances exécutives et des performances de mémoire (augmentation de l'utilisation et de l'efficacité de stratégies d'encodage efficaces). Cette étude montre pour la première fois des effets

de transfert de l'entraînement exécutif à la mémoire épisodique et pourrait avoir des retombées importantes dans une perspective de remédiation cognitive



**Lucile BURGER** (UMR 7295 CeRCA « Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage », CNRS, Univ. Tours)

*« J'ai beaucoup apprécié lors de ce colloque les échanges avec d'autres doctorants et d'autres chercheurs de domaines divers. Ce colloque est un vrai moment de convivialité dans un cadre magnifique. »*

### • Prix « Communication orale »

*Développement de nouveaux agents de contraste pour l'IRM. Synthèse et analyses d'un dérivé de  $\beta$ -cyclodextrine régiofonctionnalisée par des ligands pyridine carboxylate ou phosphonate*

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une des techniques d'imagerie les plus utilisées de par son caractère non-invasif et sa haute qualité d'image. Elle souffre, cependant, d'une faible sen-

sibilité intrinsèque. C'est pourquoi dans 35% des cas, les examens cliniques nécessitent des agents de contraste qui sont majoritairement à base de complexes de Gadolinium. Afin de minimiser la libération de Gd3+ libre dans l'organisme et d'éventuels effets secondaires, le développement de complexes avec des stabilités de plus en plus élevées reste primordial. De plus, la recherche s'organise autour de la découverte d'agents de contraste dit « intelligents », qui permettent de faire varier le contraste de l'image en fonction des phénomènes biologiques présents. Certains sont sensibles aux cations (Ca2+, Zn2+...), d'autres à des enzymes ou à la variation de pH... Dans ces deux optiques, stabilité augmentée et agent de contraste intelligent, le projet, dans lequel ma thèse s'inscrit, s'articule autour de la fonctionnalisation d' $\alpha$  et  $\beta$ -cyclodextrines par des ligands pyridine, respectivement, phosphonate et carboxylate. Une première structure basée sur une  $\beta$ -cyclodextrine, tétra-fonctionnée par une pyridine carboxylate a été étudiée. Afin d'accéder à ce composé, la voie de synthèse a été optimisée et des conditions d'analyse et de purification chromatographiques ont été développées afin d'obtenir un composé pur. Ses caractéristiques physicochimiques et son efficacité en IRM sont actuellement à l'étude.



**Célia SAPPEI** (ICOA, CNRS, Univ. Orléans)

*« Chimiste de formation, Biotechnocentre m'a permis de m'ouvrir à d'autres disciplines et en particulier à la biologie, domaine important à appréhender dans le cas de nos recherches transversales. Le*

*cadre et la bonne ambiance générale de ce colloque nous permet de présenter et discuter de nos travaux facilement, avec tout le monde, que ce soit, théoriciens, MCs, Prs, CRs, DRs... »*

#### • Prix « Affiche » Filière A

Cartographie de modifications post-traductionnelles des histones dans l'hypothalamus de poulet suite à un traitement d'acclimatation embryonnaire à la chaleur

Dans un contexte de réchauffement climatique, les poulets de chairs sélectionnés pour leurs performances sont sensibles aux variations de température à l'âge d'abattage. Il est cependant possible de les acclimater à la chaleur lors de l'embryogénèse. Ce traitement altère peu leurs performances et améliore leur thermorésistance. De plus, des expressions différentielles de gènes ont pu être observées entre des individus témoins et acclimatés. L'environnement précoce est capable de moduler le phénotype des

individus via des modifications épigénétiques. Afin de vérifier cette hypothèse chez les poulets acclimatés à la chaleur, nous nous sommes intéressés à deux modifications post-traductionnelles des histones : la tri-méthylation de la lysine 27 sur l'histone H3 (H3K27me3) et la tri-méthylation de la lysine 4 sur l'histone H3 (H3K4me3). Pour étudier ces marques sans a priori nous avons réalisé une immunoprécipitation de la chromatine suivi d'un séquençage haut-débit. Nous avons mis au point et appliqué cette technique pour l'hypothalamus, le centre régulateur de la thermorégulation. Les analyses bio-informatiques et bio-statistiques actuellement en cours, nous permettront de détecter des enrichissements différentiels en H3K27me3 et H3K4me3 entre les individus témoins et acclimatés.



**Sarah-Anne DAVID** (URA Inra Tours)

*« Biotechnocentre est un lieu d'échange convivial et privilégié avec des doctorants et chercheurs d'autres disciplines. Ce fût également pour moi l'occasion de présenter*

*mes travaux de recherches. Je conseille vivement à tous les doctorants d'y participer !! »*

#### • Prix « Affiche » Filière A

Composition en acides gras (AG) du tissu adipeux péri-prostatique (TAPP) : association avec l'agressivité tumorale, l'origine ethno-géographique, et la migration des cellules cancéreuses prostatiques in vitro

Des facteurs génétiques et environnementaux ont été associés à l'agressivité du cancer de la prostate (CaP). Le tissu adipeux, dont la composition en AG reflète l'apport nutritionnel, est potentiellement impliqué dans la progression du CaP. L'objectif était d'analyser la composition en AG du TAPP, et de corréler ces résultats à l'origine ethno-géographique des patients et à l'agressivité tumorale. Le TAPP de 156 patients atteints d'un CaP (106 caucasiens et 50 antillais) a été analysé, avec autant de tumeurs indolentes que d'agressives.

Les TAPP des patients antillais sont plus riches en acide linoléique (AL) par rapport aux patients caucasiens. De plus, cette étude a identifié l'AL et l'EPA comme étant associés aux CaP indolents. In vitro, la migration des cellules cancéreuses est corrélée négativement au taux d'AL dans les TAPP des patients antillais. Ces résultats suggèrent une importante variation ethno-géographique des TAPP, dans leur composition en AG, leur association à l'agressivité tumorale, et l'effet de leur fraction lipidique sur la migration cellulaire.



**Sandy FIGIEL** (Inserm U1069, Univ. Tours)

« *Le colloque Biotechnocentre, nous donne l'opportunité d'échanger scientifiquement avec d'autres doctorants et chercheurs de toutes disciplines confondues, tout cela dans une ambiance chaleureuse. La qualité des interventions permet une réelle ouverture d'esprit dans les différents domaines. On en ressort enrichi scientifiquement et humainement.* »

• **Prix « Affiche » Filière A**

*Virhostome et cibles thérapeutiques du carcinome à cellules de Merkel*

Le Polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV) est reconnu depuis 2012 comme l'agent étiologique du carcinome à cellules de Merkel, un cancer neuroendocrine rare mais de pronostic sévère. La carcinogénèse viro-induite repose sur l'intégration du génome du MCPyV et l'expression des oncogènes viraux : l'antigène large T (LT) et l'antigène small T (sT). Les objectifs de nos recherches sont d'identifier les partenaires cellulaires de ces oncogènes et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour cela, nous avons combiné deux techniques d'interactomique à haut débit : double hybride en levures et tests de complémentation en cellules de mammifères. Par ces approches, nous avons pu mettre en évidence diverses interactions protéiques et notamment une avec le complexe cellulaire PP2A et l'oncogène sT. Ce complexe hétérotrimérique joue un rôle de régulateur de la prolifération cellulaire en agissant comme inhibiteur de la voie AKT-mTOR. L'antigène sT modifie l'assemblage de ce complexe protéique en remplaçant une des sous-unités de PP2A rendant son action impossible. Nos travaux portent sur la recherche d'inhibiteurs de cette interaction afin de restaurer l'action du complexe PP2A et empêcher la croissance tumorale.



**Marion FERTE** (ISP, Inra Univ. Tours)

« *Le colloque Biotechnocentre est un événement qui permet d'échanger idées, travaux et techniques avec une communauté scientifique très diverse. La convivialité de ce moment permet de faciliter les discussions, ainsi les doctorants repartent enrichis humainement et scientifiquement.* »

• **Prix « Affiche » Filière C**

*Une exposition périnatale au Bisphénol A dichloré altère la composition lipidique hépatique chez la souris*

Le Bisphénol A (BPA) est un xénoestrogène omniprésent dans notre environnement. Lors de la désinfection de l'eau potable par l'hypochlorite, des dérivés chlorés du BPA peuvent être générés et ils présentent une activité œstrogénique plus importante que celle du BPA. Récemment, il a été proposé que les perturbateurs endocriniens favorisent l'incidence des maladies métaboliques. Dans notre étude, les effets d'une exposition périnatale à 20 µg/kg/jour de BPA non conjugué et de BPA dichloré (DC-BPA; un mélange de 3,3'-DichloroBPA et 3,5-DichloroBPA) sur le foie de souris ont été évalués par Spectroscopie et Imagerie par Résonance Magnétique du proton in vivo (1H SRM et IRM) et par histologie. La SRM du lobe droit a montré que les acides gras insaturés totaux et les acides gras polyinsaturés ont augmenté significativement chez les descendances mâles et femelles exposés au DC-BPA. L'analyse des paramètres de texture des images IRM (contraste, homogénéité...) n'ont montré aucune modification structurale avec les traitements DC-BPA et BPA. Aucune modification histologique n'a été observée chez les groupes DC-BPA. Ces perturbations précoces de la composition des acides gras hépatiques chez la descendance exposée au DC-BPA pourraient conduire à une stéatose hépatique plus tard à l'âge adulte.



**Dounia EL HAMRANI** (CBM, CNRS Orléans)

« *Le colloque Biotechnocentre est une excellente opportunité de découvrir la pluridisciplinarité des thématiques de recherche au sein de la région Centre. L'ambiance conviviale et décontractée favorise l'échange entre doctorants et chercheurs. C'est une « retraite » scientifique dans un cadre magnifique à ne pas manquer !* »

• **Prix « Affiche » Filière C**

*Frag2Drugs: A new tool to design new kinase inhibitors from fragments*

Afin de limiter les coûts et les temps de recherche lors du développement d'anticancéreux, de nouvelles techniques plus efficaces sont sans cesse développées.

Le criblage virtuel regroupe un ensemble de méthodes *in silico* pour identifier les composés bioactifs les plus prometteurs d'après la formation d'interactions clés entre la protéine et le ligand. L'une des approches qui donne de très bons résultats se

base sur l'utilisation de petites briques moléculaires également appelées fragments (FBDD, pour *Fragment-Based Drug Design*). Deux nouvelles molécules conçues à partir de fragments ont récemment été approuvées par la FDA, vemurafenib en 2011 et venetoclax en 2016. De nombreuses autres sont actuellement en phases cliniques ou en cours de développement. Nous présentons ici une nouvelle approche *in silico*, nommé Frags2Drugs, de FBDD appliquée à la famille de protéines kinases.

L'outil, préalablement validé sur des structures cristallographiques de complexes inhibiteur-kinase, est maintenant employé sur des projets de recherche interne à l'ICOA. Les molécules identifiées par l'outil seront ensuite achetées ou synthétisées puis testées *in vitro*. Finalement, l'outil Frags2Drugs sera prochainement testé sur d'autres types de protéines.



**Jose-Manuel GALLY** (ICOA, CNRS-Univ., Orléans)

« *Le colloque Biotechnocentre permet de rassembler divers domaines scientifiques complémentaires et donc de favoriser les échanges interdisciplinaires. C'est une réelle opportunité d'élargir son champ de vision et de prendre du recul sur son sujet*

*de thèse, le tout dans un cadre très convivial.* »

#### • Prix « Affiche » Filière C

*Imagerie de l'hypoxie tumorale par Photoacoustique au cours de l'évaluation d'une prodrogue thérapeutique très efficace dans des modèles de tumeurs humaines chez la souris*

L'imagerie photoacoustique est une modalité d'imagerie émergente qui est de plus en plus utilisée dans les domaines préclinique et clinique. Cette technique, qui est couplée à l'échographie permet notamment d'explorer l'oxygénation tumorale. Etant donné le rôle crucial de l'hypoxie sur la chimiorésistance des tumeurs, il devient essentiel pour les études d'efficacité en onco-pharmacologie de documenter précisément le statut hypoxique des tumeurs. Les résultats présentent la caractérisation de l'hypoxie tumorale avant, puis au cours des traitements dans des modèles résistants de tumeurs mammaires triple négatives (MDA-MB-231) et pancréatiques (Mia-Pa-Ca2) humaine. L'extrême cytotoxicité de l'agent anticancéreux (MMAE), libéré sous sa forme active seulement dans le microenvironnement tumoral par une prodrogue intelligente, a permis d'obtenir des résultats exceptionnels, à savoir la réduction des volumes tumoraux, voire la disparition des tumeurs chez les animaux traités. L'impact de cette prodrogue sur des modèles de résistance aux traitements caractérisés par une hypoxie importante montre bien l'intérêt de

ce type d'approche pour évaluer l'efficacité thérapeutique tout en mesurant des paramètres tumoraux spécifiques.



**Florian RAES** (CIPA Phenomin-TAAM, CNRS Orléans)

« *Biotechnocentre est très intéressant scientifiquement grâce à la diversité des thématiques abordées et la qualité des présentations. La convivialité de ce colloque permet des échanges enrichissants entre doctorants et chercheurs expérimentés, dans*

*un cadre agréable et moins formel. Une réussite année après année à ne pas rater !* »

#### • Prix « Affiche » Filière D

*Bases moléculaires et évolution du mode de vie galligène dans le genre Caloptilia*

Les mécanismes moléculaires responsables de l'induction des galles par les insectes galligènes ainsi que l'évolution de ce mode de vie restent en grande partie méconnus. Notre travail vise à éclaircir ces deux questions par l'étude des microlépidoptères de la famille des Gracillaridae et en particulier une espèce galligène du Japon, *Caloptilia cecidophora*. Cette famille est composée presque uniquement d'espèces dont la larve est mineuse de feuille. Cependant, l'analyse histologique de plusieurs mines foliaires de Gracillaridae révèle chez certaines espèces des structures les rapprochant des galles, suggérant que ce mode de vie est probablement sous-estimé dans ce groupe. Par la suite, le séquençage du transcriptome de *C. cecidophora*, par une stratégie comparative unique permise par la biologie et la phylogénie de cette espèce, devrait nous renseigner sur les gènes impliqués dans l'induction de cette galle. Enfin, ce mode de vie au sein du genre *Caloptilia* concernerait de nombreuses espèces encore non décrites formant avec *C. cecidophora* un groupe monophylétique, ce qui indique une possible radiation évolutive.



**Antoine GUIGUET** (IRBI, CNRS-Univ. Tours)

« *J'ai particulièrement apprécié l'émulation que suscite le colloque Biotechnocentre au sein des doctorants. La diversité des thématiques abordées et le haut niveau de qualité des présentations autant que des posters ont*

*été très stimulants. La convivialité de ce colloque le rend en plus très agréable.* »

## CRISPR par Philippe Horvath\*, une histoire un peu de chez nous...

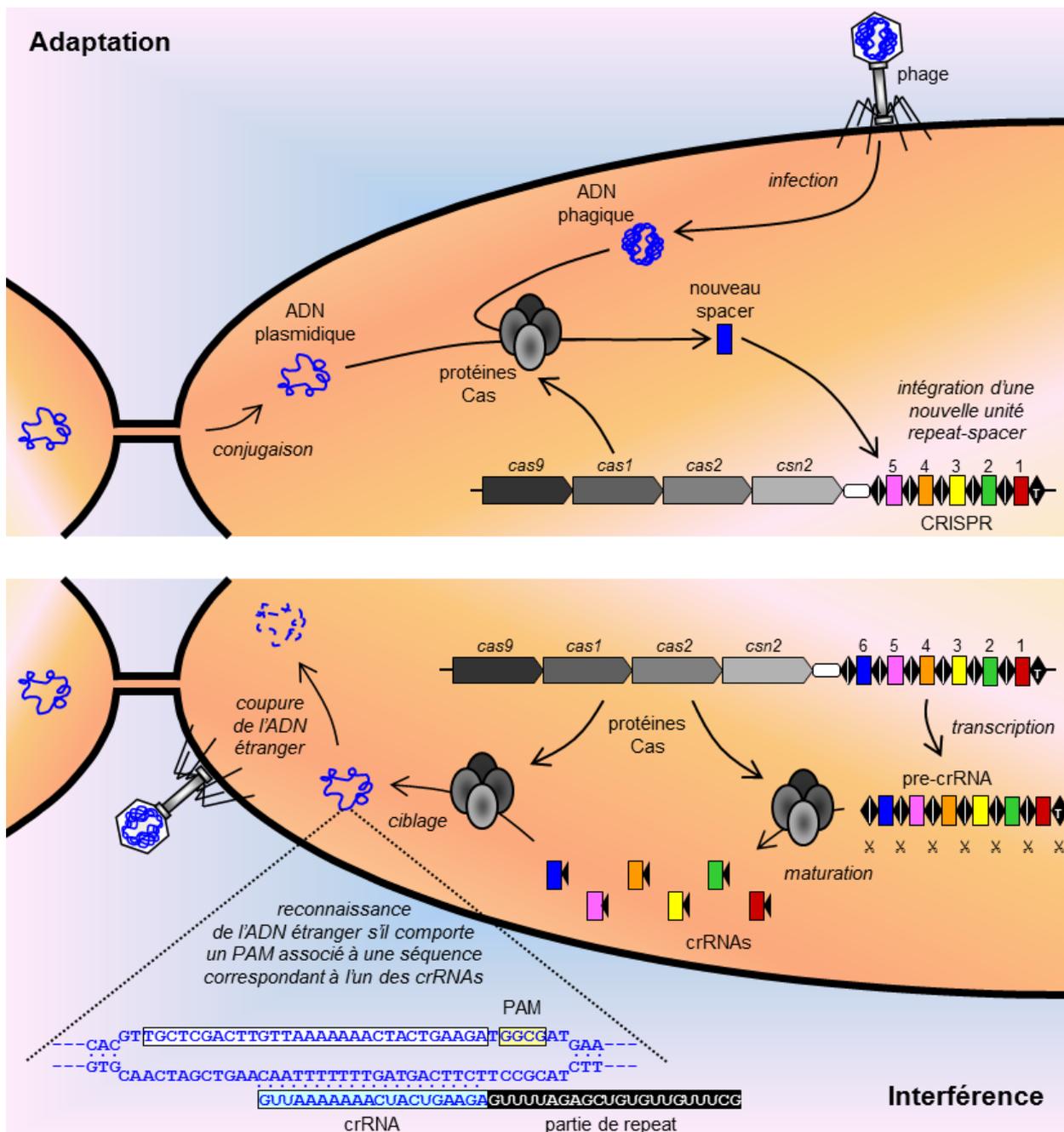


Depuis le début de l'année 2013, il est difficile d'ignorer le terme CRISPR tant la presse scientifique et les principaux médias se sont emparés du phénomène, qualifié par certains de découverte du siècle dans le domaine de la biologie. CRISPR, acronyme de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – qui peut se

traduire en Français par séquences répétées d'ADN, courtes, palindromiques, régulièrement espacées, et groupées – est devenu un mot-clé qui attire immédiatement l'attention des biologistes, ouvrant la porte à publication dans les plus grandes revues scientifiques. En effet, le terme CRISPR est désormais associé à un puissant outil biotechnologique basé essentiellement sur la protéine Cas9, une sorte de scalpel moléculaire à tête chercheuse dirigé par un petit ARN guide que l'on peut produire à façon. L'enzyme Cas9, rapidement adoptée par des milliers de laboratoires de recherche à travers le monde, permet de modifier à souhait, avec une efficacité, une précision, une simplicité et un coût jusque-là inégalés, n'importe quel ADN de n'importe quelle cellule vivante, qu'elle soit d'origine humaine, animale ou végétale. Rappelant curieusement le cas des enzymes de restriction, cet outil révolutionnaire d'ingénierie des génomes (genome editing, en Anglais) trouve sa source dans un système d'immunité dirigé contre les acides nucléiques (ADN et/ou ARN) étrangers, et que les bactéries emploient probablement depuis des milliards d'années pour survivre à leurs virus (appelés phages). Dans ce système adaptatif et transmissible à la descendance, la cellule bactérienne construit sa mémoire immunitaire en stockant dans son propre chromosome, au niveau des séquences CRISPR, de petits fragments d'ADN (appelés spacers) issus des phages l'ayant infectée et auxquels elle a survécu [Figure 1, phase d'adaptation]. Ces informations de séquences matérialisées par les spacers sont ensuite exploitées par une ou plusieurs protéines Cas (contraction de CRISPR-associated), notamment Cas9, pour reconnaître tout ADN étranger comportant au moins l'une des séquences mémorisées – par exemple l'ADN du phage après son injection dans le cytoplasme – et de le détruire par clivage [Figure 1, phase d'interférence]. La compréhension de ces mécanismes naturels a permis de développer de nombreuses applications dans le domaine de la microbiologie, qu'elle soit médicale ou industrielle : génotypage et phylogénie basés sur le polymorphisme des séquences de spacers, amélioration de la résistance de bactéries envers les attaques phagiques, méthode de marquage génétique naturel de bactéries d'intérêt industriel...

La description initiale de séquences CRISPR, réalisée de manière fortuite chez *Escherichia coli* en 1987, n'avait pas permis d'avancer d'hypothèse quant à leur rôle. Grâce aux efforts de séquençage de génomes bactériens réalisés au cours de la décennie suivante, les structures CRISPR apparaissaient comme une particularité génétique largement répandue chez les procaryotes, justifiant la création de l'acronyme CRISPR en 2002 ; leur fonction demeurait cependant énigmatique. Trois ans plus tard, à quelques mois d'intervalle, trois équipes de recherche distinctes et indépendantes – dont deux françaises – relevaient d'intéressantes similitudes de séquence entre *spacers* et phages, conduisant à des hypothèses immunitaires, malheureusement entachées d'inexactitudes dans les mécanismes prédits.

**La première démonstration du rôle biologique du système CRISPR-Cas a été apportée en 2007 par des chercheurs de la société DuPont (ex-Danisco), basés à Dangé-Saint-Romain (Vienne, France) et à Madison (Wisconsin, USA), et épaulés par leur collaborateur Sylvain Moineau (Université Laval, Canada). Spécifiquement, Philippe Horvath et ses collègues ont démontré que la bactérie du yaourt, *Streptococcus thermophilus*, est capable d'intégrer dans son CRISPR de nouveaux spacers en réponse à des attaques phagiques. L'addition ou la suppression de spacers par ingénierie génétique a permis de confirmer leur rôle dans le mécanisme d'interférence, alors que l'inactivation de certains gènes *cas*, dont *cas9*, a montré leur implication à la fois dans les phases d'adaptation et d'interférence.**



**Représentation schématique du mécanisme d'action du système CRISPR-Cas**

Phase d'adaptation (haut), phénomène assimilable à un processus de vaccination : l'ADN étranger (phage, plasmide...) pénétrant dans la cellule bactérienne est détecté par un complexe de protéines Cas (par exemple Cas1 et Cas2) qui en extrait un fragment pour l'intégrer sous forme d'une nouvelle unité repeat-spacer à une extrémité du locus CRISPR, lui-même constitué d'une alternance de repeats (losanges noirs) et de spacers (rectangles colorés).

Phase d'interférence (bas) : le locus CRISPR est transcrit en un long ARN (pre-crRNA), qui est découpé en de petits ARN matures (crRNAs) correspondant aux spacers. Ces crRNAs sont ensuite utilisés par une ou des protéines Cas (par exemple Cas9) pour cibler et découper tout ADN étranger contenant un motif PAM adjacent à une séquence correspondant à l'un des crRNAs.

D'après Horvath & Barrangou (2010), « CRISPR/Cas, the immune system of Bacteria and Archaea », Science 327, pp. 167-170.

La prédation phagique constitue encore et toujours la cause principale des échecs de fermentation dans l'industrie laitière. En effet, les phages sont des virus naturellement présents dans le lait ; lorsqu'ils entrent en contact avec des bactéries qui leur sont sensibles, et de surcroît lorsque ces bactéries constituent des populations extrêmement nombreuses et plus ou moins clonales – ce qui est souvent le cas des

productions industrielles utilisant des ferments commerciaux – les phages se multiplient de manière exponentielle en détruisant les bactéries infectées, ce qui peut ralentir voire compromettre totalement le processus de fermentation, conduisant parfois à de lourdes pertes économiques. De ce fait, les producteurs de ferments – notamment DuPont – consacrent des efforts significatifs à la sélection, via des approches

entièrement naturelles, de bactéries lactiques aussi robustes que possible face aux attaques phagiques. De par ses fonctionnalités particulières (résistance thermique, division cellulaire rapide, forte production d'acide lactique à partir du lactose, production d'exopolysaccharides conférant des propriétés texturantes...), l'espèce *Streptococcus thermophilus* revêt une grande importance dans la fabrication de yaourt et divers fromages tels que le cheddar, l'emmental et la mozzarella. Malheureusement, cette espèce est occasionnellement victime d'attaques phagiques ; dans ce contexte, la compréhension des mécanismes de résistance déployés naturellement par cette bactérie constitue un atout pour optimiser la sélection des futures souches industrielles.

Notre intérêt pour les structures CRISPR de *S. thermophilus* a débuté en septembre 2002, à travers un poster présenté par l'équipe du Professeur Pierre Renault de l'INRA de Jouy-en-Josas lors d'un congrès scientifique aux Pays-Bas. A cette époque, nous avions accès à la toute première séquence génomique déterminée pour cette espèce bactérienne d'intérêt agro-alimentaire, ce qui nous a permis d'entamer un travail de génotypage CRISPR de notre collection de souches. L'analyse des séquences de spacers a immédiatement rendu évidente leur origine phagique. Nous disposions alors de toutes les pièces du puzzle (collection de souches bactériennes, collection de phages virulents, connaissance fine des relations phages-hôtes, disponibilité de séquences CRISPR et de séquences

génomiques de phages, vecteurs et méthodes d'ingénierie génétique...) pour identifier le rôle et imaginer le fonctionnement du système CRISPR-Cas. Après le dépôt d'une demande de brevet en août 2005 et une période d'un an pour étoffer nos résultats, notre découverte a été soumise au journal *Science* et publiée quelques mois plus tard (Barrangou *et al.*, 2007). Dans la foulée, notre collaboration avec l'équipe du Professeur Sylvain Moineau a conduit à l'identification d'un élément critique du système appelé PAM (Deveau *et al.*, 2008 ; Horvath *et al.*, 2008), de même qu'à la démonstration in vivo que les deux brins de l'ADN cible sont coupés en un endroit précis par l'endonucléase Cas9 (Garneau *et al.*, 2010). Affirmant notre expertise sur ce nouveau système d'immunité (Horvath *et al.*, 2009 ; Horvath & Barrangou, 2010), de nombreuses collaborations avec des équipes académiques ont été initiées à cette période, notamment avec le Professeur Virgis Siksnys de l'Université de Vilnius en Lituanie. Nous avons ainsi été les premiers à montrer qu'un système CRISPR-Cas pouvait être transféré dans son intégralité entre deux bactéries très différentes et demeurer fonctionnel (Sapranauskas *et al.*, 2011), ouvrant la voie au transfert hétérologue du système. L'année suivante, la caractérisation précise de l'activité de l'enzyme Cas9 confirmait sa capacité à être reprogrammée pour cliver tout ADN cible dans des applications de *genome editing* (Gasiunas *et al.*, 2012), contribuant ainsi à la « révolution CRISPR-Cas » que l'on connaît aujourd'hui.

**\* Ces travaux ont fait l'objet des reconnaissances suivantes :**

- **Prix Massry (attribué conjointement à Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna) en octobre 2015 ;**
- **Prix de la Fondation Warren Alpert/Harvard Medical School (attribué conjointement à Rodolphe Barrangou, Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna et Virgis Siksnys) en octobre 2016 ;**
- **Prix Canada Gairdner International Award (attribué conjointement à Rodolphe Barrangou, Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna et Feng Zhang) en octobre 2016.**



**Philippe Horvath, Ph.D.** - Senior scientist - N&H Technical Fellow - DuPont Nutrition & Health - Danisco France SAS, BP10, F-86220 Dangé-Saint-Romain (Photo © Nicolas Mahu)

## Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC)

*L'UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC) mène des recherches fondamentales et appliquées sur les fonctions de reproduction et sur les comportements émotionnels, sociaux et sexuels.*

*Cette UMR INRA est associée au CNRS, à l'université de Tours et à l'Institut Français du Cheval et de l'Équitation. Elle compte 146 agents permanents parmi lesquels 29 chercheurs INRA, 9 chercheurs CNRS, un chercheur INSERM, 12 enseignants-chercheurs (4 Professeurs d'université, 6 Maîtres de conférence de l'université de Tours, 1 de l'université de Poitiers et 1 du Muséum National d'Histoire Naturelle).*



Entrée de l'UMR PRC à Nouzilly (Photo © Inra).

*Elle compte également 80 ITA INRA, 9 ITA CNRS, 1 ITA CHU de Tours, et 5 ITA IFCE/MAPAR. Parmi ces permanents, 43 ITA sont entièrement affectés à des services communs administratifs, techniques ou scientifiques. L'unité accueille de nombreux doctorants et post-doctorants français ou étrangers. L'UMR est composée de 11 équipes de recherche. Les travaux des équipes s'appuient sur quatre plateformes scientifiques. Il s'agit du laboratoire de phénotypage endocrinologique (LDH), de la Plateforme d'Imagerie Cellulaire (PIC), de la plateforme IBISA de Chirurgie et d'Imagerie pour la Recherche et l'Enseignement (CIRE) en partenariat avec l'université de Tours et le CHRU, dédiée à l'imagerie (IRM et CT Scan) appliquées à des modèles animaux de taille moyenne (ovins, caprins et porcins) à la chirurgie et à l'imagerie par spectrométrie de masse et la plateforme Support et Réflexion en Informatique*

*ScientificE (SRISe) qui regroupe l'ensemble de moyens de calcul et gère l'administration des serveurs, l'installation de logiciels (plateforme Galaxy, traitements d'image, analyse protéomique...) et la sauvegarde des données scientifiques.*



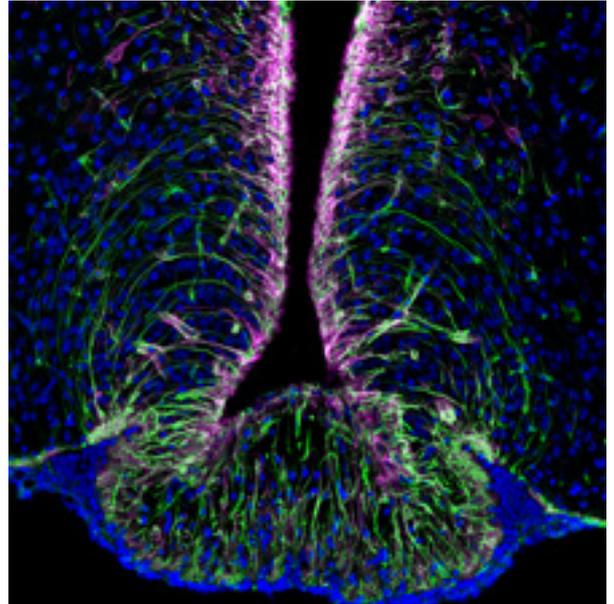
L'UMR a une double mission : faire progresser la connaissance en biologie intégrative de la reproduction et des comportements et répondre à des questions scientifiques suscitées par des enjeux de société qui visent à répondre à des problèmes issus de la pratique de différents acteurs socio-économiques des filières de production animales et de la santé humaine. Ces missions s'appuient sur les projets scientifiques des onze équipes de recherche réparties en trois pôles :

### « Comportement Neuroendocrinologie »

Le pôle « Comportement Neuroendocrinologie » est composé de quatre équipes : Comportement, Neurobiologie, Adaptation dirigée par R. Nowak ; Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels dirigée par M. Keller ; Neurobiologie Microenvironnement et dynamique des réseaux neuroendocrines dirigée par M. Migaud ; Neuroendocrinologie Moléculaire de la Reproduc-

tion dirigée par H. Dardente. Les thématiques de recherche visent à identifier les bases biologiques des comportements sociaux, émotionnels et sexuels et de comprendre les mécanismes d'apprentissage indispensables à l'adaptation des animaux à leur environnement. Les études portent aussi sur le rôle des modalités sensorielles impliquées (l'olfaction, la lumière, le congénère) ainsi que les mécanismes

neurobiologiques et endocrinologiques de traitement de ces informations par le développement des réseaux neuroendocrines et leur plasticité. Ce pôle a une approche multidisciplinaire alliant l'éthologie, la psychologie expérimentale, l'endocrinologie, la génétique, la pharmacologie, la neurobiologie et la modélisation. Ce pôle héberge un laboratoire international entre l'équipe « Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels » et le « Centro de Investigacion en Reproducción Caprina » Universidad Autonoma Agraria Antonio Narro Torreon au Mexique. Ce laboratoire se concentre sur la recherche de moyens moins coûteux et sans traitement hormonal de synchronisation de l'ovulation chez les petits ruminants, tels que « l'effet mâle » qui correspond à l'introduction de mâles dans un troupeau de femelles après une période de séparation et conduit à l'ovulation. La maîtrise de cette approche demeure un enjeu majeur si nous voulons réduire les rejets de résidus de traitements hormonaux dans l'environnement.

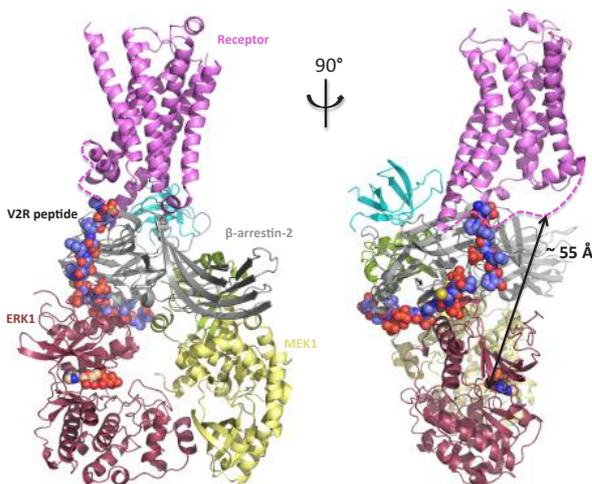


Marquage de tanycytes par la nestin en vert dans l'hypothalamus (Photo © Martine BATAILLER).

### « Biologie systémique et Innovations Pharmacologiques »

Le pôle « Biologie systémique et Innovations Pharmacologiques » est composé de quatre équipes : Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation (Bios) dirigée par P. Crépieux et A. Poupon ; Déficit de Récompense, GPCR et Sociabilité

(DRuGS) dirigée par J. Becker et J. Le Merrer ; Senseurs Energétiques et Signalisation de la Reproduction (SENSOR) dirigé par P. Froment ; Plasticité Génomique et Expression Phénotypique (PGEP) dirigée par Y. Bigot. Ces équipes s'intéressent à décrypter la complexité des mécanismes qui régissent les fonctions reproductrices (BIOS) et métaboliques (SENSOR), les interactions sociales (DRuGS), et l'impact des reprogrammations chromatinienne sur la variabilité des phénotypes (PGEP). Les travaux s'étendent des échelles moléculaires, cellulaires et tissulaires jusqu'aux réponses physiologiques intégrées.



Modèle du complexe de signalisation récepteur/b-arrestine-1/ERK (Photo © Anne POUPON).

Des approches de biologie systémique alliant données expérimentales, traitement bioinformatique et modélisation mathématique sont mises en œuvre. Les prédictions issues des modèles permettent l'identification de nouveaux biomarqueurs et cibles pharmacologiques développés dans le cadre du **LabEx MabImprove** et de l'**ARD2020 biomédicaments**. Les équipes de ce pôle sont membre du LabEx MabImprove, qui rassemble des équipes de recherche de Tours et de Montpellier autour du développement des anticorps thérapeutiques.

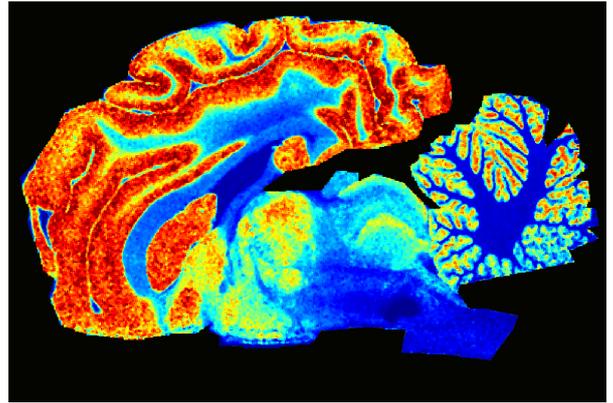
### « Gonades et Fertilité »

Le pôle « gonades et fertilité » est composé de trois équipes : Biologie intégrative de l'ovaire dirigée par S. Uzbekova et R. Dalbies-Tran ; Interactions cellulaires et fertilité dirigée par P. Mermillod et N.

Gérard ; Gonade, conservation, régénération dirigée par E. Blesbois.

Ces équipes ont pour objectif de comprendre les mécanismes biologiques régulant la fonction ova-

rienne chez les mammifères, depuis la folliculogénèse jusqu'à l'ovulation. Il s'agit d'acquérir une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires et physiologiques impliqués dans l'acquisition et le maintien de la capacité procréatrice des cellules germinales à différentes étapes du développement gonadique. Les recherches visent aussi à décrypter les dialogues entre les cellules somatiques d'une part, et les gamètes et l'embryon d'autre part, et leurs conséquences fonctionnelles sur les différentes étapes qui précèdent l'implantation (différenciation et transport du spermatozoïde dans le tractus mâle et femelle, fécondation, développement précoce). Pour y parvenir, des stratégies de biologie moléculaire et cellulaire sont développées dans différentes espèces de mammifères et d'oiseaux. Le croisement de ces approches et des modèles permettra d'obtenir une vision intégrée et comparée de ces événements et de leurs conséquences fonctionnelles sur la fertilité et l'élaboration du phénotype. Les équipes de ce pôle sont fortement impliquées dans l'infrastructure nationale CRB-Anim soutenue dans le cadre des investissements d'avenir. Cette infrastructure vise à fédérer les banques génomiques et reproductives des animaux de rente à des fins de recherche et de maintien de la diversité génétique animale.



**Image moléculaire obtenue par spectrométrie de masse MALDI-TOF.**

*L'analyse tissulaire en lipidomique d'une coupe sagittale de cerveau entier de brebis a permis ici de localiser et de suivre la distribution ionique d'une espèce lipidique donnée, la phosphatidylcholine PC 32:0, [M+K]<sup>+</sup> à 772.66 Da (bleu à rouge : faible à forte abondance)*

*(Photo © Valérie LABAS).*

L'UMR a construit un fort partenariat de proximité en créant des start-ups : La société **ReproPharm** (<http://www.repropharm.com/>) (Dir. M-C. Maurel), société innovante orientée vers les biotechnologies de la reproduction et la start-ups « **MabSilico** » qui exploite les logiciels permettant le développement et l'optimisation d'anticorps pour les laboratoires académiques et les industries pharmaceutiques, ou en accueillant la coopérative « *Alliance des Coopératives d'Élevage* » (**ALLICE**) un acteur économique important des filières d'élevage des ruminants, et la société **Synthélis** (Dir. Bruno Tillier) spécialisée dans l'expression de protéines membranaires en système acellulaire.

Par ailleurs, l'UMR est membre du groupement de recherche en éthologie et pilote celui sur la reproduction. Elle est membre de la structure fédérative de recherche Neuroimagerie et de trois réseaux thématiques de recherche de la région Centre-Val de Loire : MIDI, dédié à l'étude des propriétés et de la dynamique des ressources naturelles (eau, sol, sous-sol, forêt, air) et des populations d'organismes associées, dans le contexte des perturbations anthropiques directes et indirectes auxquelles sont soumis les écosystèmes ; le réseau IMAGE et la Maison Interdisciplinaire des Systèmes Complexes



#### Contacts :

Directeur de l'UMR : Florian Guillou  
 Directeur-adjoint : Thierry Magallon  
 UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements  
 INRA - Centre Val de Loire  
 37380 Nouzilly (France)  
 Tél. : 33 (0)2-47-42-77-98 - Fax : 33 (0)2-47-42-77-43

## Appels à projets Région Centre-Val de Loire COMUE CVLU

Le dernier appel à projets de recherche d'initiative académique (APR IA) en date avait été lancé en 2014. Depuis, le dispositif a évolué en raison de la mise en place du Contrat de Plan Etat-Région 2015-2020, vers lequel une partie des crédits a été réorientée. En concertation avec les établissements, il a été convenu de procéder dorénavant à un appel tous les deux ans. Le prochain APR IA sera donc lancé en 2017.

L'appel à projets de recherche d'intérêt régional (APR IR) qui reste annuel est destiné exclusivement à des projets qui s'inscrivent de manière avérée dans au moins un des sujets « en articulation avec les politiques régionales » listés en annexe. Ces sujets relèvent de plusieurs catégories :

- sujets présentant des perspectives spécifiques d'impact socio-économique et environnemental pour le territoire régional,
- sujets répondant aux besoins de la Région pour l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de ses propres politiques,
- sujets s'inscrivant dans la démarche « Sciences et Société » basée sur une collaboration entre équipes de recherche et organisations de la société civile à but non lucratif, pour répondre à des questions sociétales et citoyennes. Ces partenaires issus de la société civile participent ainsi à la production de connaissances et en favorisent la diffusion auprès des citoyens.



L'APR IR 2016 a été lancée en octobre 2015 et clôturée le 14 décembre 2015.

L'instruction des dossiers s'est déroulée de janvier à juin 2016 pour un vote des projets retenus (pour lesquels toutes les expertises ont été reçues) le 8 juillet 2016. Un autre vote aura lieu le 21 octobre 2016 (pour les projets dont les expertises sont parvenues tardivement ou ont nécessité des échanges complémentaires entre les porteurs et les experts).

L'évaluation de ces projets a suivi une procédure en deux temps :

- un premier dossier simplifié, détaillant particulièrement l'impact socio-économique et environnemental, a été adressé à la Région. Un certain nombre de projets ont alors été présélectionnés par les directions concernées au sein de la Région au vu de leur intérêt régional,
- les projets présélectionnés ont été complétés par leur porteur et ces dossiers complets ont été adressés à des experts scientifiques extérieurs à la Région.

Les projets ayant fait l'objet d'une expertise scientifique favorable ont été retenus et présentés lors de la Commission Permanente du 8 juillet pour être retenus de façon définitive et bénéficier d'une subvention de la Région. La Région avait reçu 96 projets (formulaire simplifiés). Après la première phase d'instruction, 46



projets ont été présélectionnés et ont fait l'objet d'expertises scientifiques. Il a été proposé de retenir 36 projets pour un montant total de subvention de 7 030 000 € à la CP du 8 juillet. Un projet n'a pas été retenu, les expertises étant défavorables. Parmi ces 36 projets, 16 relèvent des sciences du vivant au sens strict (la liste ci-dessous ne prend pas en compte les projets relatifs à l'environnement et au SHS relevant partiellement des biosciences) pour un montant total de subvention de 3 106 000 € représentant 45% de l'APR IR.

### Derniers projets IR retenus (commission d'octobre 2016)

#### • **InFlux**

*Innovation en flux continu: méthodologies de synthèses et transposition vers l'industrie*

Porteur : Frédéric BURON

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR Univ Orléans-CNRS) (45)

Partenaire non-académique : ISOCEM (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**  
(coût total prévu : 340 k€)

#### • **VEAUFAST**

*Puberté et reproduction précoces chez la génisse laitière : évaluation des limites biologiques*

Porteur : Christophe STAUB

Unité Expérimentale de Physiologie Animale de l'Orfrasière (UE PAO), Inra Nouzilly (37)

Partenaires non-académiques : ALLICE (37), AGRALYS THOREAU (45), ECM (16)

Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**  
(coût total prévu : 629 k€)

## Liste des startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire

- **ACM Pharma** (créée en **1990**)  
dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga  
30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde  
Tél : 02 38 90 41 01  
« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »  
[www.acmpharma.com](http://www.acmpharma.com)
- **AdEchoTech** (créée en **2008**)  
dirigée par Eric Lefebvre  
Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce  
Tél : 0820 20 50 66  
« Télé-échographie robotisée »  
[www.adechotech.fr](http://www.adechotech.fr)
- **Aerodrug** - DTF (créée en **2008**)  
Département « aérosol » de la société DTF  
dirigée par Laurent Vecellio  
Université de Tours, Faculté de Médecine, Bât. M,  
10 boulevard Tonnellé, 37032 TOURS Cedex  
« Recherche et développement en aérosolthérapie »  
[www.aerodrug.com](http://www.aerodrug.com)
- **Agro-Bio** (créée en **1975**)  
dirigée par Michel Canton - Groupe Stago  
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin  
Tél : 02 38 64 83 50  
« Immunotechnologie et anticorps »  
[www.agro-bio.fr](http://www.agro-bio.fr)
- **Artimmune** (créée en **2009**)  
dirigée par Fabrice Trovero  
Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans  
Tél : 02 38 69 48 63  
« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets précliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »  
[www.artimmune.com](http://www.artimmune.com)
- **Axyntis** (créée en **2007**)  
Dirigée par David Simonnet  
Filiale d'un groupe situé en France  
25 rue du moulin de la canne, 45300 Pithiviers  
Chimie fine pour les sciences de la vie (pharmacie, santé animale, agrochimie), les colorants et la chimie fine de spécialités (électronique, photographie, cosmétique, arôme et parfum,...).  
<http://www.axyntis.com/>
- **Bertin Pharma** (créée en **2010**)  
dirigée par Xavier Morge  
10 av Claude Guillemin, 45071 Orléans cedex.  
Tél : 02 38 76 20 60. Anciennement Biotec Centre  
« CRO spécialisée en pharmacocinétique, toxicocinétique, bioanalyse et métabolisme des médicaments. 1ère PME à proposer des prélèvements biologiques automatiques chez l'animal non stressé, non anesthésié »  
[www.bertinpharma.com](http://www.bertinpharma.com)
- **Biocreation Cosmetic** (créée en 2008)  
dirigée par Carole Geraci  
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou  
Tél : 02 37 53 32 01  
« Mises au point de formulations cosmétiques »  
[www.biocreation-cosmetic.fr](http://www.biocreation-cosmetic.fr)
- **Biozocal** (créée en **2007**)  
dirigée par Caroline Trinel-Marionnet  
Siège : 25 rue de Blois, 41230 Soings en Sologne.  
Tél : 02 54 74 35 61  
« Fabrication de parfums et cosmétiques »
- **Cebiphar** (créée en **2008**)  
dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga  
1, rue de la Bodinière, 37230 Fondettes  
Tél : 02 47 42 48 48  
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »  
[www.cebiphar.com](http://www.cebiphar.com)
- **CERB** (créée en **1973**)  
dirigée par Serge Richard  
Siège : Chemin de Montifault, 18800 Baugy  
Tél : 02 48 23 00 23  
« CRO : études précliniques en pharmacologie et toxicologie »  
[www.cerb.fr](http://www.cerb.fr)
- **Chimex** (créée en **1996**)  
dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal  
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours  
Tél. : 02 47 62 83 83  
« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »  
[www.madeinchimex.com](http://www.madeinchimex.com)
- **Euraxi Pharma** (créée en **1986**)  
dirigée par Olivier Unger  
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours  
Tél : 02 47 74 30 30  
« CRO : recherche clinique »  
[www.euraxi.fr](http://www.euraxi.fr)
- **Eydo Pharma** (créée en **2005**)  
dirigée par Elisabeth Rossines  
41 rue Noël Ballay, 28000 Chartres  
Tél : 02 37 22 19 40  
« Produits antibactériens et des antifongiques, à base d'huiles essentielles et de molécules naturelles végétales »  
[www.eydo.eu/fr/](http://www.eydo.eu/fr/)

- **Glycodiag** (créée en 2005)  
dirigée par Ludovic Landemarre  
Université d'Orléans, Rue de Chartres,  
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1er étage,  
45067 Orléans Cedex 2  
Tél : 02 38 41 72 85  
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »  
[www.glycodiag.com](http://www.glycodiag.com)
- **GreenPharma** (créée en 2000)  
dirigée par Philippe Bernard  
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans  
Tél : 02 38 25 99 80  
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »  
[www.greenpharma.com](http://www.greenpharma.com)
- **Key-Obs** (créée en 2000)  
dirigée par Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero  
Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans  
Tél : 02 38 64 60 68  
« Études précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »  
[www.key-obs.com](http://www.key-obs.com)
- **Kinnov Therapeutics** (créée en 2015)  
Dirigée par Emmanuel De Rivoire,  
3, allée du titane Orléans,  
Centre de Recherche et Développement de produits cosmétiques  
<http://www.kinnov-therapeutics.com/>
- **Kymeris Santé** (créée en 2017)  
dirigée par Richard Mc Crae  
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours  
« Recherche et développement dans les vaccins oncologiques »
- **Laboratoires Cosbionat** (créée en 1985)  
dirigée par Marie-Thé Tiphaigne  
1 rue Mons, B.P. 70094, 41106 Vendôme Cedex  
Tél : 02 54 23 14 14  
« Développement et production d'huiles essentielles pour l'aromathérapie »
- **Laboratoires NAO** (créée en 2010)  
dirigé par Celie Troussard, présidente  
16 rue Blaise Pascal, 45800 St Jean de Braye  
Tél : 02 38 86 37 85  
« Laboratoire cosmétique et capillaire »  
[www.laboratoires-nao.fr/](http://www.laboratoires-nao.fr/)
- **Laboratoires TEANE** (créée en 2008)  
dirigé par Agnès Ducrocq  
111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet  
Tél : 02 38 25 33 75  
« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »  
[www.teane.com](http://www.teane.com)
- **Laboratoires TERALI** (repris en 2009)  
dirigé par Thierry Plouvier  
23 rue Christophe Plantin, 37230 Fondettes  
Tél : 02 47 49 34 00  
« Compléments alimentaires, des dispositifs médicaux, des produits d'hygiène ou cosmétiques, et des produits de petite et moyenne série à destination des marchés hospitaliers »  
[www.terali.fr](http://www.terali.fr)
- **Mc SAF** (créée en 2015)  
dirigée par Didier Massuart  
Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours  
Tél : 02 47 25 01 54  
« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »  
[www.mcsaf.fr](http://www.mcsaf.fr)
- **Melkin** (SAS créée en 2015)  
Dirigée par Fabrice Trovéro (voir Key-Ops)  
13 av Buffon, 45100 Orléans,  
R&D en sciences physiques et naturelles
- **Novaxia** (créée en 1996)  
dirigée par Brigitte Legrain  
Siège : 6, rue des Champs Godin, 41220 St Laurent Nouan  
Tél : 02 54 87 24 07  
« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »  
[www.labo-novaxia.com](http://www.labo-novaxia.com)
- **NucleoSyn** (créée en 2006)  
dirigée par Jean-Christophe Truffert - rachetée par Biosolve  
Siège : 16 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans.  
Tél : 02 38 25 33 70  
« Analyse de gènes, ingrédients entrant dans la composition de médicaments et de Kits diagnostic »  
[shop.biosolve-chemicals.eu](http://shop.biosolve-chemicals.eu)
- **Repropharm** (créée en 2009)  
dirigée par Marie-Christine Maurel  
Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly  
Tél : 02 47 42 79 35  
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »  
[www.repropharm.com](http://www.repropharm.com)
- **Ragt 2N** (créée en 2000)  
22 B, Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy, 28150 Louville La Chenard.  
« Stations de recherche en semences »  
[www.ragt-semences.com](http://www.ragt-semences.com)
- **Skin Care Development Lab SCDLAB** (repris en 2014)  
dirigée par Mme Virginie Grosnom Chatelain  
19 rue Hélène Boucher, 28630 Gellainville  
Tél : 06 82 43 98 57  
« Développement de produits finis cosmétiques (formulation, production « GMP », conditionnement, environnement réglementaire, qualité...) »  
[www.scdlabparis.com](http://www.scdlabparis.com)

- **Synerlab Développement** (repris en 2012)  
dirigée par Emmanuelle Brun  
Siège : 1 rue Charles de Coulomb, 45100 Orléans  
Tél : 02 38 25 02 25  
« Développement pharmaceutique des formes orales solides, des premières étapes de formulation jusqu'à la fabrication à l'échelle pilote incluant la production de lots pour essais cliniques »  
[www.synerlab.com/synerdev/accueil](http://www.synerlab.com/synerdev/accueil)
- **Synthelis** (créée en 2015)  
dirigée par Bruno Tillier  
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly  
« Production, purification et caractérisation de protéines membranaires et de protéines difficiles à produire »  
[www.synthelis.fr](http://www.synthelis.fr)
- **Transderma systems** (créée en 2004)  
dirigée par Alain Boucaud  
31 Avenue Monge, 37200 Tours  
Tél : 02 47 36 62 55  
« Evaluation et validation de produits cosmétiques »  
[www.transderma.fr](http://www.transderma.fr)

- **UCIB**  
dirigée par Geoffroy Madelin - Groupe SOLABIA  
Route d'Oulins, 28260 Anet  
Tél : 02 37 62 82 00  
« chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »  
[www.solabia.fr](http://www.solabia.fr)
- **VitamFero** (créée en 2005)  
dirigée par Pascal Breton  
Laboratoires : Université François-Rabelais de Tours, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 31 avenue Monge, 37200 Tours  
Tél : 02 47 36 70 47  
« Vaccins anti-infectieux contre des parasites de la famille des apicomplexes »  
[www.vitamfero.com/fr/](http://www.vitamfero.com/fr/)
- **ViroCoVax** (créée en 2016)  
dirigée par Edouard Sèche  
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours  
« Recherche et développement dans les vaccins »

Contact : Sophie Ehrhardt, Polepharma  
[sophie.ehrhardt@polepharma.com](mailto:sophie.ehrhardt@polepharma.com)

## Nouveaux équipements en région Centre-Val de Loire

*Un nouveau grand équipement à l'INRA de Nouzilly : un trieur de cellules à très grande vitesse*

L'UMR **Infectiologie et Santé publique** du Centre INRA Val de Loire, Site de Nouzilly héberge une plate-forme d'**IM**agerie en Infectiologie (**IMI**) constituée de trois laboratoires scientifiques communs ([frederic.lantier@inra.fr](mailto:frederic.lantier@inra.fr)). Elle permet l'étude d'agents pathogènes, et des relations qu'ils établissent avec leur hôte, animal modèle de laboratoire ou de rente. Ces études sont multi-échelles, depuis l'animal entier jusqu'à la cellule à l'aide de différentes technologies. Elle est ouverte à l'ensemble de la communauté scientifique régionale et nationale ainsi qu'aux entreprises privées. Les laboratoires fournissent une assistance méthodologique et scientifique dans toutes les étapes de l'étude depuis la conception jusqu'à l'exploitation des données.

➤ Le **laboratoire d'Imagerie in vivo du petit animal** ([isabelle.lantier@inra.fr](mailto:isabelle.lantier@inra.fr)) fournit des prestations d'imagerie optique en fluorescence et bioluminescence pour des études in vivo de corps entier dans des modèles rongeur ou volaille jeune, dans un environnement non pathogène, ou pathogènes de classe 2 ou de classe 3.

➤ Le **laboratoire d'Histologie, d'Immunohistochimie et de Microscopie** ([christelle.rossignol@inra.fr](mailto:christelle.rossignol@inra.fr)) offre plusieurs services de la préparation



d'échantillons biologiques animaux ou humains à l'analyse morphologique, histologique, cellulaire. Il est équipé d'un microscope confocal dans un laboratoire confiné niveau 2.

➤ Le **laboratoire de Cytométrie** ([yves.levern@inra.fr](mailto:yves.levern@inra.fr) ; [alix.sausset@inra.fr](mailto:alix.sausset@inra.fr)) qui vient tout récemment de s'équiper de deux cytomètres ultra-performants.

### **FOCUS : La cytométrie en flux**

La cytométrie en flux est indispensable pour l'analyse et la caractérisation cellulaire et sub-cellulaire, pour l'étude des interactions entre cellules, entre cellules et molécules. Elle permet l'identification de populations cellulaires y compris au sein d'un mélange complexe, la quantification de marqueurs de fonctions immunologiques, les études cellulaires (cycles cellulaires, apoptose, viabilité, flux ioniques,

état des membranes...), la séparation de cellules par tri sans altération de la viabilité. **Il s'agit de la seule méthodologie permettant d'identifier et de purifier de grandes quantités de plusieurs populations cellulaires simultanément.**

Les disciplines abordées sont variées : immunologie, biologie cellulaire, parasitologie, bactériologie, virologie, physiologie de la reproduction, neurophysiologie, hématologie, biologie végétale, physiologie végétale...

Depuis plus de 20 ans, le laboratoire de cytométrie a acquis une expertise de l'analyse et du tri de tous types d'échantillons. Il est équipé de deux instruments de pointe de nouvelle génération, très complémentaires : un trieur de cellules à très grande vitesse et un analyseur de cellules équipés tous les deux de 4 lasers. **Ils sont installés dans un laboratoire confiné de niveau 2 permettant les études non seulement sur des agents pathogènes de classe 2 ou sur des cellules infectées par ces agents pathogènes mais aussi sur des cellules non infectées.**

#### **Le trieur de cellules MoFlo™ Astrios**

*Cofinancement région - Recherche d'initiative économique 2015 - demande portée par la Plate-forme PAIB*

Ce nouvel appareil est très modulable, adaptable à des échantillons variés : vésicules, fractions cellulaires, noyaux, bactéries, lignées cellulaires, cellules immunitaires, spermatozoïdes, cellules libres ou extraites de tissus (rate, poumon, intestin, cerveau...), cellules végétales, parasites...

Il est équipé de 4 lasers et 22 détecteurs permettant l'utilisation d'une très large gamme de fluorochromes (du violet au rouge lointain) et peut donc enregistrer plus de 10 fluorescences simultanément permettant ainsi d'améliorer la discrimination entre les populations cellulaires.

Il permet la **séparation physique de six populations cellulaires simultanément** à des vitesses qui peuvent atteindre **70 000 cellules par seconde**. Il est possible de récupérer d'une cellule



MoFlo™ Astrios™ - Beckman Coulter © INRA F.Carerras

unique jusqu'à plusieurs millions de cellules ; les cellules d'intérêt pouvant même représenter un très faible pourcentage de la population (moins de 0.01%). Les **cellules purifiées par tri**, stérilement si nécessaire, sans altération de la viabilité, peuvent ensuite être utilisées dans d'autres études nécessitant de la microscopie, biologie moléculaire (extraction ARN, ADN...), ou cellulaire, culture, infections expérimentales...

Nous avons un dispositif de tri sur plaques de microtitration (tous formats), sur lames qui permet entre autre le clonage ou l'observation en microscopie.

Cet équipement est installé sous un PSM dans un laboratoire confiné de niveau 2 ce qui **permet l'analyse et le tri d'agents pathogènes** dans des conditions de sécurité optimales.

#### **Le cytomètre analyseur BD Fortessa X20**

*Cofinancement région - Recherche d'initiative économique 2014 - demande portée par la Plate-forme PAIB*

Il s'agit d'un cytomètre équipé de 4 lasers et 18 détecteurs, il permet des marquages multi-couleurs (jusqu'à plus de 10 fluorescences simultanément) grâce à l'utilisation possible d'une large gamme de fluorochromes du violet au rouge lointain. On peut ainsi identifier et caractériser plusieurs sous-populations cellulaires simultanément.

**Contact :** Yves Le Vern (AI INRA, UMR ISP),  
[yves.levern@inra.fr](mailto:yves.levern@inra.fr)  
 02 47 42 77 59

## Nouveaux équipements en région Centre-Val de Loire (suite)

*L'équipe Biologie Cellulaire et cibles Thérapeutiques du Centre de Biophysique Moléculaire UPR4301 CNRS, vient d'acquérir un échographe du petit animal couplé à un système de photoacoustique. Ces appareils sont ouverts à la communauté scientifique académique et non académique régionale et nationale.*

Le système VEVO LAZR est un système d'imagerie qui combine l'échographie et la photoacoustique. Il permet de réaliser une imagerie anatomique du petit animal en haute résolution. L'échographie haute résolution permet d'observer les différentes structures anatomiques chez la souris aussi fines que l'épiderme et le derme de la souris. L'appareil dispose de deux sondes ultrasonores, l'une fonctionnant à 20MHz compatible avec l'imagerie de contraste ultrasonore et une seconde de 25MHz couplée à une fibre optique permettant de réaliser de l'imagerie photoacoustique.

Le moteur 3D permet d'acquérir une série d'images 2D empilées afin d'obtenir une imagerie d'un volume. Le pas entre 2 images est de 120µm. Cette imagerie peut également être réalisée en fonction des paramètres physiologiques de l'animal. En effet l'ECG et la fréquence respiratoire sont suivis tout au long de l'imagerie ce qui permet par exemple d'éviter les artefacts liés aux mouvements respiratoires.

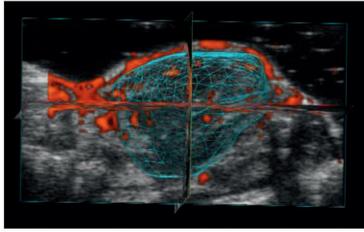
Un dispositif d'injection echo-guidé est également implémenté ce qui permet de réaliser des injections dans des structures anatomiques avec précision. Il est donc envisageable de réaliser des modèles tumoraux orthotopiques de façon non invasive par exemple en injectant des cellules tumorales directement dans le tissu cible et ceci même pour des organes profonds tel que le pancréas.

L'appareil est équipé du module Doppler (Power Doppler et Color Doppler) permettant de mesurer les flux traversant des vaisseaux. Cette modalité est particulièrement utile pour la visualisation des flux cardiaques ou pour la détection de macrovaisseaux irriguant une tumeur.



*Système Visualsonics VEVOLAZR : à gauche, module d'échographie ; au centre, boîte contenant la platine de positionnement de l'animal ; à droite, module laser (photo © Anthony DELALANDE).*

L'utilisation d'agents de contrastes ultrasonores est possible grâce à la sonde MS250. Cette modalité d'imagerie est basée sur l'injection de microbulles de gaz induisant une forte réflexion des ultrasons permet la détection des microcapillaires indétectables dans l'échographie conventionnelle. Le logiciel VEVOQC permet également l'analyse des cinétiques d'arrivée et de sortie



**Imagerie en échographie Doppler 3D d'une tumeur de souris EG7 implantée en sous cutané à J10**  
Représentation en 3 dimensions de la tumeur (à gauche, en bleu) ainsi que de sa macrovascularisation, (à gauche, en rouge). Reconstitution du volume tumoral en 3 dimensions (à droite).  
(photo © Anthony DELALANDE)

des microbulles dans le tissu imagé permettant de mesurer des cinétiques de perfusion (wash in rate ; wash out rate ; time to peak). Ces paramètres permettent de mieux caractériser la vascularisation de la tumeur analysée. Des microbulles originales dirigées contre des antigènes peuvent être utilisées afin de réaliser de l'imagerie moléculaire. Ces microbulles sont en

effet fonctionnalisables à l'aide d'un anticorps biotinylé. Les plus utilisées sont les microbulles dirigées contre le récepteur au VEGF.

L'imagerie photoacoustique quant à elle permet de réaliser de l'imagerie moléculaire. Le système est doté d'un laser capable de travailler à des longueurs d'onde comprises entre 680 et 970nm. Le mode OxyHemo permet de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine. En effet cette molécule renvoie un signal photoacoustique différent lorsqu'elle est couplée à l'oxygène ce qui permet de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine. Des sondes fluorescentes telles que la Cy5.5 peuvent également être détectées par cet effet photoacoustique. Grâce au logiciel NanoStepper un spectre photoacoustique peut être généré afin d'évaluer les longueurs d'onde optimales d'excitation.

En conclusion, avec ce système les chercheurs en cancérologie ont le pouvoir d'imager finement une tumeur grâce à un jeu de données anatomiques, fonctionnelles, physiologiques et moléculaires acquises en temps réel.

**Contacts :** [chantal.pichon@cnr.fr](mailto:chantal.pichon@cnr.fr)  
[anthony.delalande@cnr.fr](mailto:anthony.delalande@cnr.fr)  
[rudy.clemencon@cnr.fr](mailto:rudy.clemencon@cnr.fr)



**Imagerie photoacoustique OxyHemo Mode.**  
En haut, imagerie anatomique d'une tumeur mammaire orthotopique 4T1 et en bas, mesure du taux d'oxygénation tumoral. Les zones en bleu sont hypoxiques et les zones en rouge sont oxygénées  
(photo © Anthony DELALANDE).

## Terali, un laboratoire pharmaceutique partenaire des équipes d'innovation en Région Centre-Val de Loire



*Au service du pharmacien, les Laboratoires TERALI conçoivent, produisent et distribuent des compléments alimentaires, des dispositifs médicaux, des produits d'hygiène ou cosmétiques, et des produits de petite et moyenne série à destination des établissements de santé et de soins. Entreprise à taille humaine basée à Fondettes, en Indre-et-Loire près de Tours, les Laboratoires TERALI sont dirigés par le docteur Thierry Plouvier depuis 2009.*



### 1. Démarche à court terme : Reprofilage de Molécules Existantes

Aux États-Unis, le dernier-né des National Institutes of Health (NIH) est le National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) dont un des programmes consiste à reprofiler des molécules existantes pour de nouveaux usages thérapeutiques. Ces nouvelles indications adressent bien souvent le traitement de maladies rares et se basent sur les dernières avancées en science biomédicale. Des partenariats NCATS et TPE-PME dans le domaine pharmaceutique sont encouragés, et d'autres partenariats ont été signés avec de grandes sociétés pharmaceutiques afin qu'elles apportent leur expérience concernant des molécules qui ont été soit commercialisées, soit abandonnées en cours de développement mais pour lesquelles des données de développement préclinique ou clinique ont été générées. Certains affirment que le reprofilage de molécules concerne près de la moitié des sociétés de biotechnologie américaines.

Terali axe son effort de R&D sur le reprofilage de molécules. Une des caractéristiques de cette approche est la reconstitution de propriété intellectuelle associée au reprofilage, ce qui explique une grande confidentialité dans nos cibles identifiées. Pour donner un exemple concret, nous prendrons l'exemple d'une société sœur basée à Marseille, Provepharm, qui a travaillé sur une molécule identifiée en 1876, le bleu de méthylène. L'agence réglementaire américaine vient de donner à ce médicament bien connu un statut de médicament orphelin, ce qui apporte une exclusivité d'accès au marché de 10 ans à partir de la date d'obtention

de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Durant cette période, aucune autre entreprise ne peut commercialiser un concurrent du produit ainsi approuvé. Cette propriété intellectuelle est plus forte qu'un brevet simple sur la molécule. Des partenariats avec des acteurs internationaux (Daiichi Sankyo au Japon, par exemple) ont été immédiatement signés.

Terali a plusieurs molécules pouvant suivre la même stratégie d'enregistrement accéléré et de renouvellement de propriété intellectuelle dans son pipeline. Terali investit en R&D par partenariat public-privé avec des unités de recherche de la Région Centre-Val de Loire, avec le soutien et le financement régional et des fonds FEDER européens. Des brevets ont été déposés ou sont en cours de rédaction. Un avantage concurrentiel important est lié à la mise à jour des procédés de production de ces médicaments afin qu'ils répondent aux exigences de qualité de 2017. La possibilité d'utiliser une installation pilote de développement pharmaceutique pour mettre au point, améliorer et optimiser le processus de production et le produit final constitue un avantage concurrentiel important. Il est ainsi possible soit de conserver des secrets de fabrication, soit de déposer des demandes de brevets complémentaires. Ce site a été ouvert en septembre 2016, et a reçu dans la foulée une autorisation d'ouverture de l'ANSM. Terali est non seulement un laboratoire pharmaceutique exploitant et fabricant agréé par l'ANSM, mais aussi un laboratoire de dispositifs médicaux certifié ISO 13485 par le G-MED.

## 2. Démarche à moyen terme : Développement de Biomolécules

Les responsables de la R&D de Terali ont aussi un parcours varié qui les ont fait passer chez le grand-père de l'industrie de biotechnologies, Genentech, ou encore dans un centre d'excellence de développement de vaccins prophylactiques ou thérapeutiques, GSK Bio à Rixensart. Ils ont travaillé aux Etats-Unis (Palo Alto, CA ; Deerfield, IL et Indianapolis, IN), au Royaume-Uni, au Benelux et à Bâle. Terali désire à moyen terme être en mesure de reprofiler des biomolécules biosimilaires ou des antagonistes de biomolécules dans des indications non exploitées à l'heure actuelle. Un partenariat public-privé a ainsi vu le jour avec l'équipe n°2 de l'UMR INSERM-Université de Tours U930 concernant l'utilisation de nanobodies pour identifier des cibles potentielles dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Ce partenariat est soutenu par la phase 2 du programme ARD 2020 Biomédicaments de la Région Centre-Val de Loire.

cules biosimilaires ou des antagonistes de biomolécules dans des indications non exploitées à l'heure actuelle. Un partenariat public-privé a ainsi vu le jour avec l'équipe n°2 de l'UMR INSERM-Université de Tours U930 concernant l'utilisation de nanobodies pour identifier des cibles potentielles dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Ce partenariat est soutenu par la phase 2 du programme ARD 2020 Biomédicaments de la Région Centre-Val de Loire.

## 3. Couplage Industrialisation-Innovation

Si nous reconnaissons facilement en France que l'un des secrets de la réussite allemande est de mettre les ingénieurs sur la ligne de production afin d'assurer une innovation incrémentale des processus et des produits, nous traduisons rarement ce constat dans nos pratiques de ce côté-ci du Rhin. Terali a plusieurs pharmaciens et ingénieurs sur son site de fabrication afin (i) de

pouvoir recommercialiser les produits identifiés le plus rapidement possible, et (ii) de les améliorer de manière significative afin qu'ils correspondent aux attentes légitimes des patients et professionnels de santé. Une protection intellectuelle ou un secret de fabrication complémentaires visant la formulation ou le processus de production sont ainsi acquis.

## 4. Exigences Réglementaires

La maîtrise par les collaborateurs de la réglementation pharmaceutique nationale, euro-

péenne et américaine constitue un avantage concurrentiel non négligeable.

## 5. Partenariats Public-Privé

En dehors du programme ARD 2020 Biomédicaments, plusieurs partenariats public-privé ont vu le jour avec des unités de recherche de la Région Centre-Val de Loire : INEM-UMR 735 (CNRS d'Orléans) ; CBM-UPR 4301 (CNRS

d'Orléans) ; UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements (INRA de Nouzilly). Ces collaborations ont bénéficié du soutien actif de la Région par le biais d'appels à projets.

## 6. Collaborations Internationales

King's College London et d'autres équipes britanniques.

## 7. Partenaires Stratégiques

BPI  
LabEx MAbImprove, Polepharma  
IMT-Bio3 Institute,  
Dev'Up  
Directions Industrie / Services / Développement International, et Enseignement Supérieur, Recherche / Transferts de Technologie de la Région Centre-Val de Loire,  
DIRECCTE d'Indre-et-Loire  
Universités de Tours et d'Orléans



**Contact :**  
Thierry Plouvier,  
PDG de Terali  
[tplouvier@terali.fr](mailto:tplouvier@terali.fr)

### 3<sup>e</sup> Journée thématique Biotechnocentre : « Biodiversité et Innovations pour la santé et le bien-être », 23 juin 2017, Le Madagascar, Olivet (45)

Journée Thématique



**Vendredi 23 Juin 2017**  
 9h-17h (accueil à partir de 8h30)  
 Restaurant « Le Madagascar »  
 315 Rue Reine Blanche, 45160 Olivet



Jean-Louis DACHEUX

**Biodiversité et Innovations  
pour la santé et le bien-être**

Inscription gratuite  
 par Email à l'adresse [helene.benedetti@cnrs-orleans.fr](mailto:helene.benedetti@cnrs-orleans.fr)  
 (dans la limite des 70 places disponibles)

Voir programme sur <http://www.biotechnocentre.fr/>



**Introduction**

**Guy Janvrot** (association France Nature Environnement)

**Biodiversité**

**Cédric Neveu** (ISP, INRA-Univ. Tours, Nouzilly)

« Les nématodes, amis ou ennemis? »

**Sophie Réhault-Godbert** (URA, INRA Nouzilly)

« L'œuf d'oiseau: une source naturelle d'agents anti-infectieux originaux »

**Nathalie Guivarc'h** (BBV, Univ. Tours)

« Bases moléculaires de la biodiversité chez les plantes »

**Patrice André** (Botanicosm'ethic, Neuville aux Bois)

« La valorisation de la biodiversité végétale régionale, une histoire, un programme : VALBIODIV.CVL »

**Carlos Lopez-Vaamonde** (URZF, INRA-Ardon / IRBI, CNRS-Univ. Tours)

« Nouvelles approches moléculaires pour le suivi de la biodiversité »

**Chimiothèques et Applications**

**Pascal Bonnet** (ICOA, CNRS-Univ. Orléans)

« Conception et valorisation de chimiothèques comme sources de molécules bioactives »

**Philippe Bernard** (Greenpharma, Orléans)

« Extraithèques et Chimiothèques naturelles : des concentrés de biodiversité »

**Gildas Prié** (GICC, CNRS-Univ. Tours)

« La chimiothèque au service de la recherche en chimie médicinale : illustration avec le projet STAT5 dans les leucémies myéloïdes »

**Conclusion**

**Jean-Luc Ansel** (Cosmetic Valley)

### 5<sup>e</sup> Assises Industrielles du LabEx MAbImprove / 5<sup>th</sup> Antibody Industrial Symposium – 27-28 juin 2017 à Tours

*Polepharma, MabDesign et le LabEx MAbImprove co-organisent les 27 et 28 juin 2017 le « 5th Antibody Industrial Symposium » (AIS2017) au Centre International de Congrès Vinci de Tours sur le thème « Antibody-Drug Conjugates (ADCs): Design & Development for Therapy and Imaging in and beyond Cancer ». Le Comité Scientifique du Symposium nous en dit plus sur les fondements du programme.*

ais2017.fr



Antibody-Drug conjugates

Design & Development for Therapy & Imaging in and beyond Cancer

5<sup>TH</sup> ANTIBODY INDUSTRIAL SYMPOSIUM 2017

TOURS / FRANCE

June 27 - 28 / 2017

L'héritage d'un Prix Nobel de Médecine de 1908

Les approbations successives par la FDA de l'Adcetris® en 2011 et du Kadcylla® en 2013 ont ouvert la voie à de nombreux scientifiques qui espèrent concrétiser la vision de la « magic bullet\* » imagi-

née il y a plus d'un siècle par le Pr Paul Ehrlich, Prix Nobel de Médecine en 1908 et père du 1er concept de chimiothérapie vectorisée. En effet, un ADC résulte du greffage d'un puissant agent cytotoxique sur

un anticorps thérapeutique (MAb) à travers un bras espaceur (linker) judicieusement construit. Cette chimiothérapie vectorisée s'attaque au défi d'exploiter à la fois la grande sélectivité du MAb pour sa cible et la puissante cytotoxicité de la molécule chimique (greffée sur l'anticorps) contre la maladie visée.

*\* concept de la molécule chimique qui aurait le pouvoir magique de n'attaquer que les cellules malades sans toucher aux cellules saines*

#### Nouveautés sur les ADCs au cœur de l' AIS2017

Deux experts internationaux des ADCs ouvriront ce 5th Antibody Industrial Symposium (AIS2017) :

- **Dr Ravi Chari**, VP Chemistry & Biochemistry, Distinguished Research Fellow at Immunogen (USA) : *Antibody-Drug Conjugates for Cancer, Current Progress and Future Prospects*.

- **Dr Rakesh Dixit**, VP Research and development, Global Head, Biologics Safety Assessment at MedImmune Inc (USA) : *Advancement in Antibody Drug Conjugates, A Step Closer to Magic Bullets in War against Cancer*.

Le programme de l' AIS2017 abordera ensuite la recherche de nouvelles cibles ouvrant la voie à des champs d'applications thérapeutiques des ADC inédits en oncologie et au-delà, ou à des fins de diagnostic puis plusieurs approches pouvant mener aux ADC de prochaine génération : linkers innovants, nouvelles molécules d'intérêt à greffer sur l'anticorps, accompagnés par de nouvelles techniques de bioconjugaison. De tels ADC offriront de nouveaux défis pour leur développement, leur mise à l'échelle et leur fabrication puis l'évaluation clinique de leur

efficacité, afin d'offrir des opportunités pour le traitement des patients qui ne répondent pas, qui sont ou qui deviennent résistants aux traitements actuellement disponibles.

#### Le rassemblement des mondes des biomédicaments et de la chimie

Créé en 2013 par le LabEx MAbImprove, l'Antibody Industrial Symposium a pour ambition d'apporter aux scientifiques impliqués dans la recherche sur les anticorps thérapeutiques une vue d'ensemble des thèmes prioritaires de l'industrie pharmaceutique. Il vise également à favoriser le rapprochement et la connaissance mutuelle entre chercheurs académiques et industriels en vue de coopérations ultérieures. Comme en 2016, le programme de l' AIS2017 inclut des conférences plénières, une session pitch pour des présentations de produits et/ou technologies innovants, la présentation de posters et des rendez-vous d'affaires pendant les deux jours.

Grâce à son thème fédérateur, l' AIS2017 va permettre de rassembler largement les mondes des biomédicaments et de la chimie. Les ADCs constituent une opportunité de rapprochement des expertises chimiques et biologiques, académiques et industrielles existantes, perspective intéressante pour de nombreuses entreprises du bassin de Polepharma positionnées sur les petites molécules.

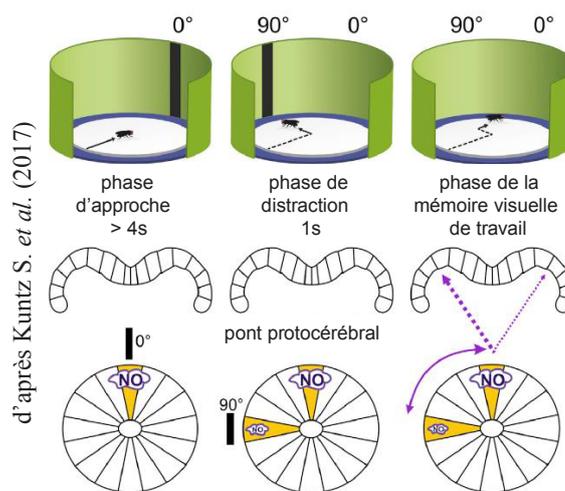
Programme, inscription : [www.ais2017.fr](http://www.ais2017.fr)

**Contact** : Sophie Ehrhardt, chargée de mission innovation Biomédicaments, Polepharma  
[sophie.ehrhardt@polepharma.com](mailto:sophie.ehrhardt@polepharma.com)

## Sur l'évanescence de la mémoire de travail visuelle chez la Drosophile

Le modèle Drosophile a déjà permis de nombreuses avancées dans l'exploration biochimique de la mémoire, surtout grâce aux nombreuses mutations disponibles et caractérisées.

Des travaux publiés dans la revue *Current Biology* en 2017 ont cherché à savoir par quel ou quels neuromédiateurs était transmise la mémoire de travail visuelle chez cette espèce. L'expérience est assez simple (et un peu cruelle) : on coupe les ailes de ces insectes et on les place sur une plateforme entourée d'eau pour qu'ils ne s'échappent pas. Puis on leur indique une cible vers laquelle ils se dirigent spontanément. Si l'on fait tourner la cible, on peut suivre la modification d'orientation, à la recherche de la cible. Si par contre on enlève la cible, l'insecte ne persiste que quelques 4 secondes dans la direction de la cible, c'est ce qui est défini comme la mémoire de travail. Une analyse fine a permis d'identifier les acteurs de cette rémanence mémorielle : le NO et le H<sub>2</sub>S. Si le premier est déjà un médiateur bien connu, le second l'est beaucoup moins, il est plutôt resenti comme un gaz toxique.



L'histoire commence comme souvent chez la Drosophile, par l'étude d'un mutant appelé EBO (Ellipsoid Body Open), caractérisé par une perte de la mémoire

de travail visuelle. Le gène muté code l'exportine 6. Cette protéine exporte l'actine monomérique du noyau pour permettre le fonctionnement d'un complexe transcriptionnel (dSRF/dMRTF). Comme l'expression de la protéine normale compense le déficit même si elle est effectuée dans des cellules adjacentes non impliquées dans la tâche, les auteurs en ont déduit que le mécanisme impliquait un facteur diffusible à courte distance, non synaptique, donc un gaz. Quel ou quels gaz ?

Les auteurs ont d'abord montré que l'enzyme de synthèse du NO, la NO synthase, était présente dans les zones cibles (les neurones R). Puis des mutants de ce gène ont été testés : la version normale « sauvage », une version entièrement invalidée et une version hypomorphe (mutation ponctuelle). L'absence ou l'insuffisance de NO synthase affectent fortement cette capacité de mémorisation à court terme. Restait à savoir comment un des sous-types de neurones (R2) transmettait ses informations alors que la NO synthase ne s'y exprime pas.

Le H<sub>2</sub>S est produit chez les vertébrés à partir de la cystéine par la cystathionine gamma lyase et la cystathionine bêta synthase (CBS). Le génome des Drosophiles contient un gène orthologue des deux. Des mouches mutantes du gène CBS, invalidé par un transposon, n'ont plus de mémoire de travail ! La surexpression ectopique de ce gène chez ces animaux entraîne une récupération, montrant par là qu'une diffusion de ce gaz est possible de cellule à cellule. A noter que chez l'espèce humaine il existe une maladie métabolique, l'homocystinurie, causée par des mutations homozygotes délétères du gène CBS entraînant entre autre une atteinte du système nerveux central.

Quel est le rapport entre ces deux voies de signalisation et le complexe de facteurs de transcription dSRF/dMRTF ? Une surexpression de ce facteur n'entraîne qu'une augmentation de la protéine CBS, il ne régulerait donc la voie du H<sub>2</sub>S.

Comment ces gaz agissent-ils en aval de la voie de signalisation ? Il est connu que NO active la guanylate cyclase, entraînant donc une augmentation de GMPc. Le H<sub>2</sub>S entraîne le même effet, en inhibant l'enzyme de dégradation du GMPc (la phosphodiesterase GMPc dépendante). Il est remarquable que des mutations des gènes codant ces diverses protéines sont aussi délétères pour la mémoire de travail. Cette voie du GMPc converge vers le facteur de transcription CREB (qui dépend aussi de l'AMP cyclique, expériences classiques de E Kandel, prix Nobel 2000).

Les auteurs terminent cet impressionnant travail par une explication mécanistique, où l'angle d'orientation de la cible visuelle active des neurones spécifiques, rangés au même angle autour des neurones sur lesquels ils projettent, ce qui déclenche seulement l'activation des dendrites en aval, situés sur l'axe des neurones activés.

On arrive donc à la fin à une explication physiologique globale pour cette mutation EBO, qui restait somme toute assez énigmatique à l'origine. Reste à explorer maintenant les mammifères sur ce registre !

**Pour en savoir plus :** Zars, T . Curr. Biol. (2017) 27, R172-R190 ; Kuntz S. *et al.* Current Biology (2017) 27, 613-623.

C.A.

## Génome artificiel : 5 nouveaux chromosomes synthétiques de levure

Trois ans après la publication de la structure du premier chromosome synthétique de levure, le consortium international Sc2.0, constitué de plus de 200 chercheurs dans le monde, annonce avoir synthétisé cinq nouveaux chromosomes, totalisant 30% du génome du microorganisme. Ces découvertes ont fait l'objet de sept publications conjointes dans la revue *Science* du 10 mars 2017.

Construire avant la fin de l'année un organisme vivant – la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae* – dont les 16 chromosomes seraient entièrement synthétiques, tel est l'objectif affiché par Jef Boeke (New York University), initiateur et coordinateur du consortium Synthetic Yeast Project (Sc2.0).

Le challenge d'un tel programme réside à la fois dans la taille des séquences assemblées – des chromosomes entiers, et non pas des gènes unitaires - et dans le design de ces chromosomes, qui intègre de nombreuses modifications visant à garantir la stabilité du génome et

sa fonctionnalité.

L'architecture 3D des chromosomes joue un rôle important dans leur régulation fonctionnelle. Elle influence par exemple l'expression de certains gènes ou varie au cours du cycle pour faciliter la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire. L'intégrité de la structure tridimensionnelle du génome des souches de levure contenant un ou plusieurs chromosomes synthétiques était donc essentielle pour valider le design Sc2.0.

Ces travaux mettent également en évidence l'adaptabilité génomique et la robustesse de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, deux qualités qui en font un modèle de choix pour le développement d'applications biotechnologiques ou biomédicales et la désignent comme une excellente plateforme pour l'ingénierie chromosomique à grande échelle.

J.-C.C.

**30<sup>e</sup> COLLOQUE DE  
BIOTECHNOCENTRE,  
12-13 OCTOBRE 2017,  
SEILLAC, LOIR-ET-CHER**



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

Biotechnocentre (alias, Les rencontres de la recherche dans les domaines des Sciences de la Vie, de la Santé et du Bien-Être en Région Centre-Val de Loire) est une association qui rassemble les acteurs – tant du secteur public que du secteur privé – travaillant en Région Centre-Val de Loire dans les domaines des Sciences de la Vie et de la Santé.

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

- constituer une vitrine des Biosciences de la Région Centre-Val de Loire,
- favoriser les contacts entre les scientifiques des laboratoires universitaires, des organismes de recherche (CNRS, INRA, Inserm, Hôpitaux) et des entreprises industrielles
- contribuer à la formation des jeunes scientifiques et à la diffusion de l'information scientifique et technique en organisant un colloque annuel de deux jours et en diffusant une lettre bimestrielle,
- créer des synergies en tirant partie des potentiels intellectuels et matériels des Biosciences en Région Centre-Val de Loire,
- participer à l'animation de l'école doctorale « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant » commune aux Universités d'Orléans et de Tours en proposant une tribune d'expression aux doctorants.

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

### **Inscription au 30<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre**

(12-13 Octobre 2017, Seillac, Loir-et-Cher)

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

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle :

Tél : courriel :

Frais d'inscription (incluant l'adhésion à l'association Biotechnocentre) :

■ **170 € membres actifs** (chercheurs, enseignants, industriels)

■ **70 € étudiants** (hors sélection ED) **et postdocs**

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre

Signature du demandeur :



**À renvoyer avec votre chèque à**

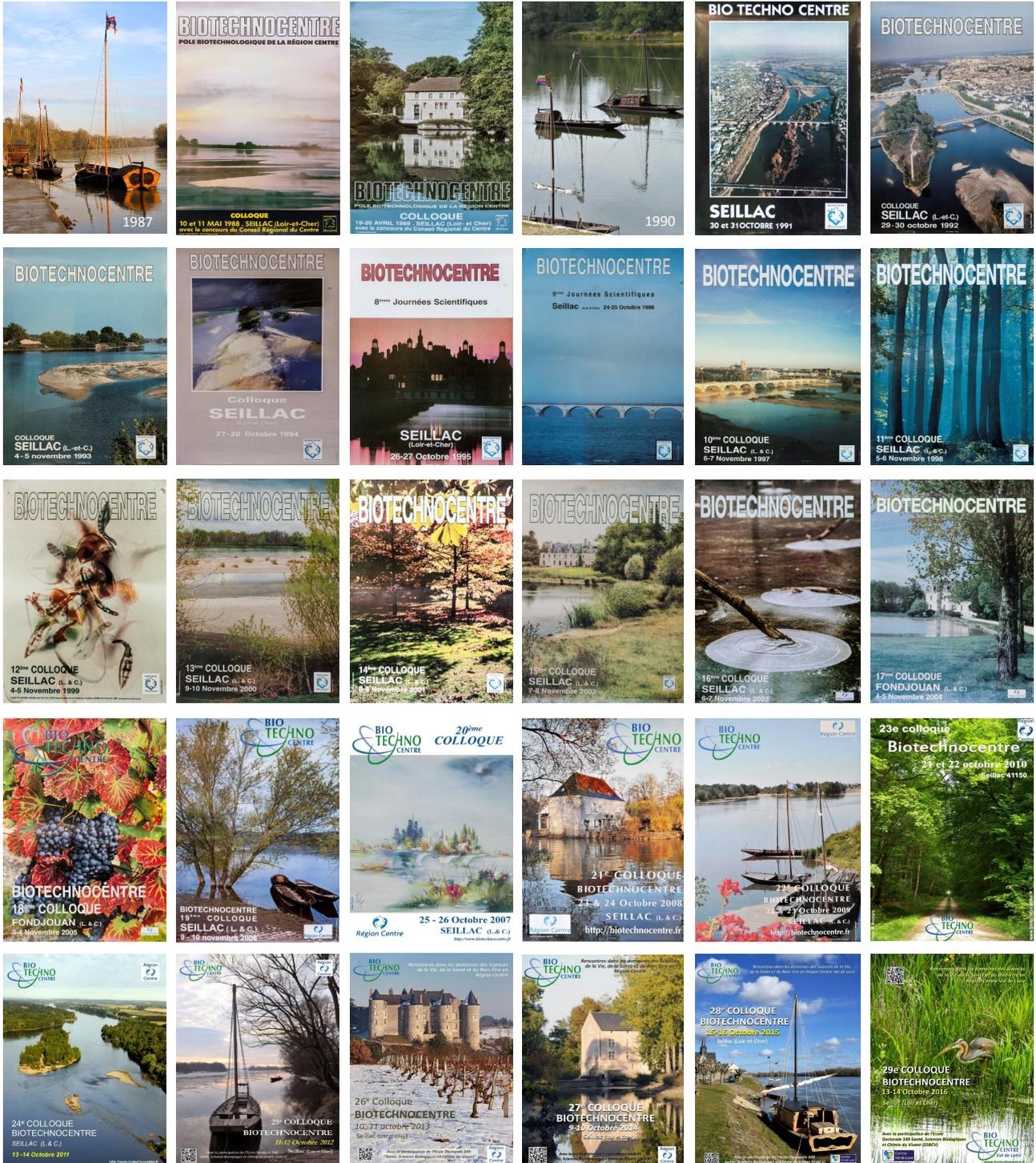
**Nathalie RICHE**, Secrétariat de l'association Biotechnocentre

UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université François Rabelais - 31 avenue Monge, 37200 Tours

Email : [nathalie.riche@univ-tours.fr](mailto:nathalie.riche@univ-tours.fr)

# 30<sup>e</sup> COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

*Rencontres dans les domaines des Sciences de la Vie,  
de la Santé et du Bien-Etre en Région Centre Val de Loire*



## 12-13 Octobre 2017

Seillac (Loir et Cher)

*Avec la participation de l'Ecole Doctorale 549  
Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV)*