



- **Éditorial de Madame Anne BESNIER, Vice-Présidente déléguée à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche du Conseil Général**
- **Programme du 29^e Colloque de Biotechnocentre**
- **Les Universités d'Orléans et de Tours à l'unisson**
- **Laboratoire en Région Centre-Val de Loire**
 - Centre d'imagerie du petit animal (CIPA)
- **Spécificités régionales**
 - Journée thématique du 28 juin 2016 : « Les modèles animaux et leurs alternatives : quel avenir ? »
 - Résultats de l'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2016
- **Biotechnologies en Région Centre-Val de Loire**
 - McSAF, une nouvelle startup en Région
 - VitamFero : déjà 10 ans !
- **Brèves biotechnologiques**
 - La scoliose : une histoire de cils !
 - Perception des strigolactones chez les plantes : découverte d'un mécanisme inédit
 - Le microbiome intestinal maternel prépare celui de sa progéniture
 - Le récepteur de la caféine contrôle les troubles de la mémoire liés à l'âge
 - Un champignon symbiotique facilite l'adaptation des arbres à la sécheresse
 - Développement post-natal du microbiote intestinal

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Emmanuelle Audoux ; Christine Baltus ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Anne Besnier ; Pascal Breton ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Ary Bruand ; Bertrand Castaing ; Christophe Chasseguet ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Carole Desplanches ; Sophie Ehrhardt ; Francis Gauthier ; Nathalie Guivarc'h ; Caroline Lambert-Huon ; Alain Le Pape ; Stéphanie Lerondel ; Fabienne Margot ; Michel Monsigny ; Marieke Pinon ; Philippe Roingeard ; Henri Salmon ; Catherine Taragnat ; Philippe Vendrix ; Marie-Claude Viaud-Massuard.

Présidente : Hélène Bénédicti - Responsable éditorial : Bertrand Castaing
Secrétariat : Nathalie Riche

Éditorial de Madame Anne BESNIER, Vice-Présidente déléguée à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche

La Région Centre-Val de Loire attache une très grande importance à la Recherche et donc à ses acteurs. Cet intérêt se concrétise par la politique de recherche qu'elle met en œuvre depuis plusieurs années. Les appels à projets d'intérêt régional et ceux d'intérêt académique permettent une recherche multi-domaines, le programme des ARD 2020 ciblant plus certains secteurs comme celui des sciences du vivant avec l'ARD Biomédicaments.

Nous savons parfaitement qu'une recherche qui ne permettrait pas les échanges indispensables à son succès, qui ne permettrait pas de réunir le secteur public et le secteur privé, qui ne penserait pas au futur et donc à la formation des chercheurs de demain est, dans le monde d'aujourd'hui, vouée à l'échec.

Ceci, les créateurs de BioTechnoCentre l'avait bien compris et ne s'étaient pas trompés puisque BioTechnoCentre continue son action et la développe.

Quand la Région a mis en place les Réseaux Thématiques de Recherche (RTR), BioTechnoCentre a répondu présent sur les biosciences. Les objectifs qu'ils se sont donnés sont tous des atouts du succès de la recherche.

- Créer des synergies entre chercheurs du public et du privé.
- Établir, maintenir à jour et diffuser une liste des équipes de recherche du secteur privé et du secteur public dans le domaine des sciences de la vie en région Centre.
- Être l'outil et la tribune de présentation des projets de recherche régionaux arrivés à terme.
- Participer à l'animation scientifique de l'Ecole Doctorale «Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant».
- Servir de lien dans les discussions sur la structuration et la présentation des plateformes techniques régionales.
- Aider au développement des activités de hautes technologies.
- Permettre une présentation au grand public des connaissances issues des activités de recherche en région.

On parle souvent de l'avenir d'une Région, c'est à dire de l'avenir de ses habitants. Pour cela, il faut une économie, donc des entreprises innovantes, donc de la recherche, donc un enseignement supérieur qui forme ses chercheurs. Et puis il faut un réseau qui les relie tous. C'est le travail de BioTechnoCentre et son prochain colloque montrera toute la réussite de ce réseau.

Anne BESNIER

*Vice-Présidente déléguée à
l'Enseignement Supérieur et à la
Recherche du Conseil Régional
du Centre-Val de Loire*

Programme du 29^e Colloque de Biotechnocentre Domaine de Seillac

JEUDI 13 Octobre 2016

8h30

8h50 - 9h20

Accueil des participants

OUVERTURE DU COLLOQUE

Hélène BENEDETTI, Présidente de Biotechnocentre
Emmanuel LESIGNE, Vice-Président de la Commission Recherche, chargé de la recherche et de la valorisation de l'Université François Rabelais de Tours
Anne BESNIER, Vice-Présidente déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche du Conseil Régional Centre-Val de Loire

SESSION 1 Modérateur : *Bertrand Castaing*

9h20 - 10h00

Marc MESNIL *Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (STIM, CNRS-Université de Poitiers)*
Implication de la connexine 43 dans la capacité invasive des tumeurs cérébrales

10h00 - 10h30

Anne DUITTOZ *Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC, UMR CNRS 7247-UMR INRA 0085-Université de Tours)*
Synchronisation des neurones à GnRH et modélisation

10h30 - 10h50

Nathalie HEUZE-VOURC'H *Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR, UMR U1100, Inserm-Université de Tours)*
Stabilité des biomédicaments, projet STABIOMED, Contrat Région Centre-Val de Loire

10h50 - 11h10

SESSION 2 Présentations de l'École Doctorale SSBVCV 549 - Modérateurs : *Thierry Moreau et Sophie Tesseraud*

11h10 - 11h25

Frédéric GRADEK *Nutrition, Croissance et Cancer (NCC, UMR U1069 Inserm-Université de Tours)*
Implication du canal sodique Nav1.5 dans l'invasivité des cellules cancéreuses mammaires humaines

11h25 - 11h40

Mélia MAGNEN *(CEPR, UMR U1100, Inserm-Université de Tours)*
Implication des kallitréines tissulaires 1 et 5 dans la grippe humaine

11h40 - 11h55

Dévina UNG *Imagerie et Cerveau (IC, UMR U930 Inserm-Université de Tours)*
Caractérisation des voies de signalisation neuronales associées au récepteur synaptique PTCHD1

11h55 - 14h00

SESSION 3 Modérateur : *Nathalie Guivarc'h*

14h00 - 14h40

Photo du groupe et REPAS

Evelyne SAGE *Institut Curie, Paris XI, Orsay*
Radiations ultraviolettes et cancers de la peau: un rôle pour les UVA?

14h40 - 15h00

Christophe HANO *Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC, EA1207, Université d'Orléans)*
Recherche d'alternatives naturelles aux antioxydants, projet NaturACTIV, Contrat Région Centre-Val de Loire

15h00 - 15h20

David BONNAFOUS (Tours)
Présentation de la startup « Mc SAF » : Chemical Tools for Bioconjugation and Biodrugs

15h20 - 15h50

ASSEMBLEE GENERALE

15h50 - 16h20

PAUSE CAFE

SESSION 4 Présentations de l'École Doctorale SSBVCV 549 - Modérateurs : *Alain Goudeau et Isabelle Vilogeux-Payant*

16h20 - 16h35

Thibault GUINOISEAU *Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIVH, CHRU, UMR U966, Inserm-Université de Tours)*
Étude des propriétés génétiques et fonctionnelles des variants du virus de l'hépatite C lors d'un événement de transmission

16h35 - 16h50

Lucille LAMENDOUR *Cellules Dendritiques, Immunomodulation et Greffes (CDIG, EA4245, Université de Tours)*
Modulation des fonctions des cellules dendritiques par des anticorps bispécifiques ciblant les récepteurs de l'immunité innée

16h50 - 17h05

Pauline MOULIN *Infectiologie et Santé Publique (ISP, UMR 1282 INRA-Université de Tours)*
Caractérisation d'un transporteur ABC de zinc chez *Streptococcus agalactiae*

17h05 - 19h00

Session POSTER

REPAS ET SOIREE BIOTECHNOCENTRE

Programme du 29^e Colloque de Biotechnocentre Domaine de Seillac

VENDREDI 14 Octobre 2016

- SESSION 5** Modérateur : *Henri Salmon*
- 9h00 - 9h40 **Sébastien PAPOT** Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers, Eq. Systèmes moléculaires programmés (IC2MP, SMP, UMR 7285 CNRS-Université de Poitiers)
De la programmation moléculaire aux traitements ciblés des cancers
- 9h40 - 10h10 **Richard DANIELLOU** Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICOA, UMR 7311 CNRS-Université d'Orléans)
Sucres et Soufre : un bon mélange pour la biocatalyse
- 10h10 - 10h30 **Nadine GERARD** (PRC, UMR CNRS 7247-UMR INRA 0085-Université de Tours)
Conservation des gamètes mâles dans l'oviducte de poule, projet OVISPERM, Contrat Région Centre-Val de Loire
- 10h30 - 10h50 **Audrey MUNOS** (Groupe IMT, Tours)
Présentation du Centre de formation Bio³Institute
- 10h50 - 11h20** **PAUSE CAFE**
- SESSION 6** Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : *Luigi Agrofoglio et Agnès Delmas*
- 11h20 - 11h35 **Shalina HASSANALY** Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
La physioxie : un paramètre essentiel dans la régulation de la mélanogénèse
- 11h35 - 11h50 **Gloriane JOURAVEL** (ICOA, UMR 7311 CNRS-Université d'Orléans)
Développement de GAINS 1.0 : Greenpharma Automated Identification of Natural Structures
- 11h50 - 12h05 **Lucija MARKULIN** (LBLGC, EA1207, Université d'Orléans)
LuWRKY36, a flax transcription factor, is involved in the regulation of lignan synthesis in response to a fungal elicitor
- 12h05 - 13h45** **REPAS**
- SESSION 7** Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : *Catherine Belzung et Florian Guillou*
- 13h45 - 14h00 **Lucille BURGER** Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Eq. Vieillesse et Mémoire (Cerca, VIME, UMR 7295 CNRS-Université de Tours et de Poitiers)
Transfert du bénéfice associé à un entraînement exécutif sur les performances en mémoire épisodique chez des adultes âgés
- 14h00 - 14h15 **Charlotte RIEUX** (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
Les enzymes de réparation de l'ADN, de nouvelles cibles thérapeutiques anti-cancer et anti-maladies neurodégénératives : approche *in silico*
- 14h15 - 14h30 **Celia SAPPEI** (ICOA, UMR 7311 CNRS-Université d'Orléans)
Synthesis and analysis of regiofunctionalized β -cyclodextrin derivatives by new pyridine carboxylate ligands towards MRI application
- SESSION 8** Modérateur : *Christian Andrès*
- 14h30 - 15h00 **Thomas DUGE DE BERNONVILLE** Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV, EA2109, Université de Tours)
Approches transcriptomiques : outils informatiques pour des problèmes biologiques
- 15h00 - 15h30 **Philippe LANOTTE** (ISP, UMR 1282 INRA-Université de Tours)
CRISPR-cas9 : de la découverte aux applications biotechnologiques; une véritable révolution
- 15h30 - 15h50** **PAUSE CAFE**
- SESSION 9** Modérateur : *Christian Andrès*
- 15h50 - 16h30 **Chantal ABERGEL** Information génomique et structurale (IGS, UMR 7256 CNRS-Université d'Aix-Marseille)
L'univers en expansion des virus géants
- 16h30** **CLOTURE et REMISE DES PRIX**

Les Universités d'Orléans et de Tours à l'unisson

• Deux nouveaux Présidents pour nos Universités : les professeurs Ary Bruand et Philippe Vendrix



Titulaire d'un diplôme d'ingénieur agronome de l'Institut National Agronomique de Paris – Grignon, d'un DEA de pédologie et d'une thèse de 3ème cycle en Sciences du Sol de l'université Paris7, **Ary Bruand** est chercheur à l'INRA des années 1982 à 2000, au sein du centre de recherche

de Versailles d'abord puis au sein de celui d'Orléans en qualité de directeur de recherche. Après une année à l'université de Perth, en Australie Occidentale, il rejoint l'université d'Orléans en 2000 où il est professeur en géosciences. Il enseigne à l'Observatoire des Sciences de l'Univers en région Centre-Val de Loire, au Collegium Sciences et Technique et à Polytech Orléans. Il conduit ses recherches en physique du sol au sein de l'Institut des Sciences de la Terre d'Orléans dont il est le directeur de 2006 à 2009. Il est, par ailleurs, membre du conseil d'administration de l'Université d'Orléans depuis juillet 2008. Vice-président en charge des relations internationales de l'université de 2008 à 2012, puis vice-président de son conseil d'administration de 2012 à 2013, il a assuré la responsabilité scientifique du secteur « Système Terre – Sciences de l'Univers » au sein de la Direction Générale de la Recherche et Innovation au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche de 2008 à 2012. De plus, il assure la présidence du Studium depuis 2014, ainsi qu'une mission de conseil auprès du directeur de la recherche de l'Andra pour les questions relatives à l'environnement. En juin 2016, il est élu Président de l'université d'Orléans.



Philippe Vendrix a été élu président de l'université de Tours le 9 mai dernier.

Musicologue de formation, Philippe Vendrix a intégré le Centre d'Etudes Supérieures de la Renaissance (CESR, UMR 6576) de l'université de Tours dès son entrée au CNRS en 1994. Après

des études en Belgique, en France et aux États-Unis, il débute sa carrière à l'université de Liège, effectue un premier passage par Tours en 1992 dans le cadre d'un post-doctorat, et commence à enseigner la même année, en Belgique et en France. Ses recherches portent essentiellement sur l'histoire de la musique durant l'ère moderne. Philippe Vendrix s'est impliqué dans la valorisation des sciences humaines et sociales à travers son engagement dans le réseau national des « Maisons des Sciences de l'Homme », dont il a assuré la présidence de 2014 à 2016. Il est le porteur du projet interdisciplinaire « Intelligence des Patrimoines ». L'ambition principale de ce projet est de montrer, à travers l'étude de chantiers thématiques, que de la recherche interdisciplinaire peut naître une nouvelle façon d'appréhender et de comprendre les espaces patrimoniaux dans leur globalité et donc, pour les acteurs et décideurs de la Région, d'en valoriser les ressources. Il a exercé plusieurs fonctions au sein de l'université de Tours : membre élu du conseil scientifique (2008-2016), directeur du CESR (2007-2016) et Président du Groupement d'Intérêts Scientifique-réseau national des Maisons des Sciences de l'Homme (2014-2016).



• *Politique générale - Objectifs stratégiques : la parole est au Président*

« L'université d'Orléans a été officiellement fondée en 1306 par le Pape Clément V. En 1793, l'université d'Orléans, comme toutes celles de France, fut supprimée par décret de la Convention nationale. La renaissance de l'université fut à l'initiative de Roger Secrétain, maire d'Orléans, et Gérard Antoine, premier Recteur de la nouvelle Académie d'Orléans-Tours créée en 1961. Le campus universitaire vit le jour dans le début des années 60 sur le Domaine de la Source puis ce fut la création d'Orléans la Source et l'installation des campus du CNRS (1967) et du BRGM (1969).

Aujourd'hui, l'université d'Orléans représente environ 17600 étudiants et 2000 salariés répartis sur 7 sites en région Centre-Val de Loire. Ses laboratoires sont soit des unités mixtes (ou contractualisées) de recherche avec le CNRS, l'Université François Rabelais de Tours, le BRGM et l'INRA, soit des unités de recherche spécifiques de l'université d'Orléans. De nombreuses relations existent avec le Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO) dans le domaine de la santé, en particuliers avec le Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) et le laboratoire Immunologie et Neurogénétiq ue Expérimentales et Moléculaires (INEM). Quant aux relations avec l'INRA, elles concernent sur le site d'Orléans en tout premier lieux le Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC), et dans une moindre mesure l'Institut des Sciences de la Terre d'Orléans (ISTO) et le Laboratoire de Physique et Chimie de l'Environnement et l'Espace (LPC2E) pour les questions relatives à la qualité des sols, de l'eau et de l'air.

Le futur de l'université d'Orléans passe par un renforcement des relations avec l'université François Rabelais de Tours. L'espace de la Communauté d'Universités et Etablissements (Comue) Leonard de Vinci fournit un cadre pour un tel renforcement des relations avec Tours. Il apparaît cependant qu'une Comue circonscrite au territoire de la région Centre-Val de Loire serait plus cohérente et plus propice au développement d'une stratégie partagée en recherche et formation entre les deux universités d'Orléans et de Tours, les organismes de recherche (CNRS, INRA, BRGM, INSERM et CEA), le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours et le Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO). »

« En un demi-siècle, l'université de Tours s'est ancrée dans le paysage de l'enseignement supérieur et de la recherche grâce à une offre de formation diversifiée bâtie sur des laboratoires de recherche dynamiques et sur des personnels attachés aux missions d'un service public. Mon objectif est d'amplifier ce développement au niveau régional, national et international.

Le monde d'aujourd'hui nous oblige à penser notre offre de formation différemment. L'université de Tours se doit de proposer des formations exigeantes et de qualité qui s'appuient sur des pratiques pédagogiques variées (formation à l'enseignement des nouveaux collègues, accompagnement à la pédagogie, échange de pratiques) pour accompagner les parcours et les besoins de chacun. Il me semble primordial d'opter pour une politique numérique forte facilitant l'accès aux enseignements pour tous (à distance dans la cadre de la formation tout au long de la vie, internationalisation des formations, étudiants en situation de handicap...).

Alors que nos publics visent un développement intellectuel, professionnel et citoyen, nous ne devons pas oublier la qualité de vie à l'université pour en faire un espace qui favorise l'appropriation des savoirs, l'échange humain et l'enrichissement culturel ou sportif.

L'université de Tours doit également s'inscrire dans une dynamique régionale, interrégionale et nationale, sans s'imposer de limites. L'axe Orléans-Tours et le travail avec la région sont incontournables ; la Comue Léonard-de-Vinci existe, nous y affirmerons notre place et serons force de propositions. Nous devons contribuer à la mise en réseau de nos recherches en promouvant les associations de laboratoires et les projets de recherche partagés. Les initiatives individuelles et collectives de nos chercheurs, inscrivant leurs projets dans l'espace européen ou international, seront soutenues et encouragées, à travers le renforcement de la Cellule Mutualisée Europe Recherche, la formation de tous les personnels aux projets internationaux, le dépôt de projets européens (ERC, H2020, ...). Nous encouragerons aussi la mobilité internationale de tous. Enfin, l'optimisation des partenariats avec le CHRU et les organismes de recherche (CNRS, Inserm, Inra, CEA) sera effective grâce à une politique d'attraction des chercheurs et le rapprochement des personnels. »

Ary Bruand

Philippe Vendrix

- *Déclaration commune de nos Présidents aux acteurs des secteurs académique et privé de la région Centre-Val de Loire travaillant dans les domaines de la biologie, de la chimie du vivant, de la santé et du bien-être*

« S'il est un secteur pour lequel une nouvelle Comue serait profitable aux activités de recherche et à l'offre de formation, c'est bien celui des sciences biologiques sensu lato. La collaboration entre les chercheurs de nos deux universités dans le domaine des sciences de la vie et de la santé a toujours été active et fructueuse. L'association Biotechnocentre a indéniablement joué un rôle très important dans ce rapprochement, notamment par son colloque annuel qui permet aux chercheurs et aux acteurs du monde industriel de mieux se connaître et d'élaborer des projets communs. Depuis 4 ans et la mise en place des écoles doctorales communes Orléans-Tours dans le domaine

des sciences et techniques, le partenariat mis en place entre Biotechnocentre et l'école doctorale 549 a été une formidable opération pour nos doctorants. Leur participation active au colloque annuel a en effet renforcé l'animation scientifique dans ce domaine mais a aussi et surtout développé un sentiment d'appartenance à une école doctorale et à une communauté d'universités. Nous sommes convaincus que ce 29e colloque annuel de Biotechnocentre sera un succès et sera vecteur de collaborations bénéfiques pour nos chercheurs et doctorants »

Ary Bruand et Philippe Vendrix

- *Liste des équipes présidentielles*

Université d'Orléans



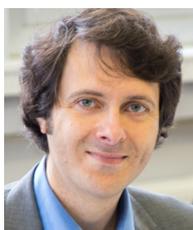
Athanasios BATAKIS,
Vice-Président du Conseil d'Administration, Mission sites délocalisés et patrimoine



Raphaëlle BELLANDO,
Présidente du Conseil Académique, Mission Parité, Mission Ressources Humaines



Ali ED-DBALI,
Vice-Président délégué « Numérique »



Yann MERCIER-BRUNEL
Vice-Président de la commission de la formation et de la vie universitaire



Daniel ALQUIER,
Vice-Président chargé des partenariats et de l'innovation



Sabine BARRAT,
Vice-Présidente chargée du numérique et des systèmes d'information



Marc DESMET,
Vice-Président chargé des relations internationales



Cécile GOI,
Vice-présidente de la commission de la formation et de la vie universitaire, chargée de la formation initiale et tout au long de la vie



Philippe PAQUET,
Vice-Président délégué
« Moyens »



Emmanuel LESIGNE,
Vice-Président de la commission
recherche, chargé de la recherche
et de la valorisation



Ioan TODINCA,
Vice-Président de la commission
de la recherche



Corinne MANSON,
Vice-Présidente du conseil d'ad-
ministration (CA), chargée des
moyens

Photos : © CLH-UnivOrléans

Chargés de missions

Luigi AGROFOGLIO

Chargé de Mission «International - Hors Europe»

François AUBERT

Chargé de Mission «Fondation»

Éric BLOND

Chargé de Mission «Démarche Qualité»

Anne DELOUIS

Chargée de Mission «International - Europe»

Bruno GENDRON

Chargé de Mission «Handicap et égalité des chances»
auprès des personnels

Catherine JULIE-BONNET

Chargée de Mission «Formation tout au long de la
vie»

Fabienne MÉDUCIN

Chargée de Mission «Handicap et égalité des
chances» auprès des usagers

Catherine PÉLAGE

Chargée de Mission «Vie culturelle et associative»

Sébastien RINGUÉDÉ

Chargé de Mission «Coordination des outils d'aide
au pilotage»

Brahim SARH

Chargé de Mission «Entrepreneuriat»



Martine PELLETIER,
Vice-Présidente chargée de la
culture



Philippe ROINGEARD,
Vice-Président chargé des écoles
doctorales et des relations avec la
COMUE



Thomas THUILLIER,
Vice-Président chargé de la vie
étudiante



Éric-Alain ZOUKOUA,
Vice-Président chargé des fi-
nances

En savoir plus :

<http://www.univ-tours.fr/>

<http://www.univ-orleans.fr/>

Photos : © C.Desplanches et © D.Darrault

Le Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA) (PHENOMIN-TAAM)

Implanté sur le campus CNRS d'Orléans depuis 2002, le Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA) constitue l'un des départements de l'Unité Propre de Service « Transgénèse et Archivage d'Animaux Modèles » (TAAM UPSN°44 du CNRS) dirigée par Cécile Frémond. Cette Unité est elle-même l'une des 3 composantes de l'Infrastructure Nationale en Biologie et Santé « PHENOMIN » (dir. Y Hérault), Lauréate des Investissements

phenomin



EXCELLENCE IN MOUSE PHENOGENOMICS

d'Avenir, qui associe le TAAM avec l'Institut Clinique de la Souris (ICS) à Strasbourg et le Centre d'ImmunoPHEnotypage (CIPHE) à Marseille.

L'équipe du CIPA comprend 1 directeur de recherche, 1 ingénieur de recherche, 2 ingénieurs d'études, 2 assistants ingénieurs et un doctorant, pharmacien spécialisé en toxicologie et pharmacologie de sécurité.

Depuis sa création, le CIPA qui a été fortement soutenu par le CNRS et la Région Centre-Val de Loire au titre des Contrats de Projets Etat-Région (CPER), assure l'exploration atraumatique de rongeurs (souris, rats) modèles de pathologies humaines pour la communauté scientifique et la recherche biomédicale.

Site web de l'équipe : <http://transgenose.cnrs-orleans.fr/taam/cipa.php>

La possibilité d'étudier et d'explorer un organisme vivant sans aucun geste invasif aura longtemps été du domaine de l'inaccessible.

Il aura fallu attendre que le physicien allemand Wilhelm Conrad Röntgen observe et enregistre les rayons X en novembre 1895 pour que le rêve devienne réalité. Grâce à ces rayons, des objets et des individus sont devenus « transparents ». Cette passionnante découverte est rapidement devenue indispensable à la pratique de la médecine, et plus d'un siècle plus tard, les patients bénéficient d'une gamme complète d'appareils d'imagerie non invasive capables de localiser une pathologie et d'en mesurer sa progression.

Ces modalités d'imagerie médicale sont désormais exploitables chez le rongeur, grâce à des évolutions technologiques majeures et offrent des performances comparables à celles des examens réalisés chez l'homme. Cela est rendu possible par l'utilisation de détecteurs plus sensibles et plus résolutifs, afin d'atteindre une résolution millimétrique voire submillimétrique. Ainsi, l'imagerie dite préclinique constitue désormais une ressource considérée comme stratégique pour la recherche biomédicale et l'innovation pharmaceutique compte tenu de son caractère non-invasif, de la possibilité d'un suivi

longitudinal des animaux et son adéquation avec la démarche translationnelle.

Le CIPA regroupe sur un même site un certain nombre de modalités d'imagerie dédiées au petit animal :

- **la tomодensitométrie X (TDM X) et l'échographie**, qui sont basées sur la mise en œuvre respectivement de rayons X et d'ultrasons. Pour ces 2 modalités on parle en général d'imagerie anatomique compte tenu de l'excellente résolution des images obtenues (de l'ordre de la centaine de μm), même si l'échographie, via le mode Doppler et les agents de contraste fonctionnalisés, offre des possibilités d'imagerie fonctionnelle et moléculaire.
- **les modalités d'imagerie nucléaire** : la gammascintigraphie, la Tomographie par Emission Mono-Photonique (**TEMP**), la Tomographie par Emission de Positons (**TEP**). Pour celles-ci, on obtient le signal à partir d'un traceur radiomarqué (traceur = molécule interagissant spécifiquement avec une cible), on parle d'imagerie fonctionnelle et moléculaire et les résolutions sont millimétriques (0.7mm *in vivo* pour la TEMP du laboratoire)
- **les imageries optiques ou photoniques *in vivo*** : non issues de l'imagerie médicale, il s'agit de la bio-

luminescence, imagerie d'expression génique basée sur une réaction enzymatique avec émission de lumière, et la fluorescence *in vivo* dans le proche infrarouge. L'imagerie par fluorescence est basée sur le même concept de traceur et de marqueur que pour l'imagerie radio isotopique (**SPECT** et **PET**). Dans le cas de la fluorescence, le marqueur est alors une molécule qui après avoir été excitée *in vivo* par des photons lumineux dans l'infrarouge (capables de traverser les tissus vivants) va émettre de la lumière à une longueur d'onde spécifique dont les photons traversent l'organisme pour être visualisés au niveau de la peau par une caméra ultrasensible.

- **L'imagerie photoacoustique**, couplée à l'échographie est la dernière modalité d'imagerie développée, avec un grand potentiel en médecine à moyen terme. Son principe est le suivant : un laser pulsé est appliqué sur un échantillon biologique. L'énergie absorbée par les tissus entraîne des micro-variations de température, à l'origine de la production d'ondes de pression acoustique. Ces ondes se propagent alors pour être enregistrées par des capteurs ultrasonores. Cette modalité où l'on « écoute la lumière » a été implantée pour la première fois en France au CIPA en 2013, grâce à des fonds obtenus lors de la création de l'infrastructure PHENOMIN.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est, comme en médecine, une ressource incontournable pour l'exploration du petit animal mais la complexité de mise en œuvre de cette technologie nécessite des équipes spécialisées. Grâce à l'expertise dans ce domaine et des équipements de pointe constitués par les 2 imageurs IRM du Centre de Biophysique Moléculaire (UPR4301 Dir. E Toth), l'ensemble des explorations *in vivo* du petit animal peut être assuré sur le campus du CNRS d'Orléans. En outre, la présence du cyclotron (CEMHTI UPR3079, Dir. C Bessada, MF Barthe) dans le proche environnement du CIPA permet de disposer d'un certain nombre de radioéléments, notamment de courte période radioactive, pour les imageries fonctionnelles radioisotopiques (TEP principalement).

Toutes ces modalités d'imagerie peuvent être combinées en associant par exemple une imagerie anatomique et une imagerie fonctionnelle, afin d'obtenir le maximum d'informations sur le modèle exploré, dans une démarche identique à celle mise en œuvre en clinique.

Comme en médecine, l'exploitation d'une telle palette de modalités d'imagerie, capables de fournir une multitude d'informations complémentaires, résulte d'un arbre décisionnel vis-à-vis de la question biologique posée. Il est donc important de souligner qu'utiliser des imageurs ne consiste pas simplement à « prendre des photos ». La pertinence

scientifique des nombreux types d'explorations réalisées, de même que l'interprétation des résultats nécessitent une analyse préalable approfondie de la problématique avec les chercheurs demandeurs d'études et la connaissance par l'équipe en charge de l'imagerie des processus physiologiques ou physiopathologiques impliqués pour chaque protocole expérimental. De ce fait, au-delà de la sélection des modalités d'imagerie qu'il exploite, le CIPA a défini un périmètre de compétences incluant le phénotype de certaines fonctions physiologiques, l'étude des maladies respiratoires et inflammatoires ainsi que l'évaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques en cancérologie, spécialité où il bénéficie d'une expertise reconnue de la part de la recherche académique comme de l'industrie bio-pharmaceutique.

Développement de modèles animaux pour la recherche en oncologie expérimentale

Dans le domaine de la cancérologie expérimentale, il est généralement admis 3 grandes familles de modèles animaux : les modèles syngéniques, les modèles de xénogreffes (de tumeurs sous-cutanées ou orthotopiques) et les animaux génétiquement modifiés.

Dans les modèles sous-cutanés, souvent sélectionnés pour la facilité du suivi de la croissance tumorale par mesure du volume de la tumeur au pied à coulisse, le microenvironnement tumoral est très différent de celui du tissu d'origine, l'obtention de métastases étant quasiment impossible dans ces conditions. Les modèles de souris génétiquement modifiées présentent l'avantage d'être très bien caractérisés et permettent de s'intéresser à des aspects moléculaires bien définis. Par contre, ce sont des modèles qui impliquent des effectifs animaux importants et entraînent des coûts élevés.

Au CIPA, nous nous sommes intéressés au développement de modèles de cancers orthotopiques, c'est-à-dire avec une implantation de cellules tumorales (murine ou humaine) dans le site d'origine (organe) du type cellulaire concerné. Ces modèles constituent plutôt un bon compromis et sont largement utilisés pour la recherche fondamentale comme pour le développement pharmaceutique. Ils sont néanmoins considérés comme plus techniques et complexes de mise en œuvre car ils nécessitent un savoir-faire important, chirurgical en particulier. Dans ce type de modèle, les tumeurs ne sont évidemment pas accessibles facilement à l'expérimentateur de façon non invasive c'est pourquoi l'imagerie *in vivo* apporte tout son potentiel dans le suivi de ces animaux.

Les deux assistantes ingénieur du laboratoire, titulaires de l'habilitation pour la chirurgie, ont développé depuis de nombreuses années des compétences

spécialisées qui permettent au CIPA de proposer un grand nombre de modèles orthotopiques de cancer, induits parfois sous imagerie interventionnelle. Grâce à ces modèles, il est possible d'étudier aussi bien des mécanismes moléculaires que d'évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques, le plus souvent dans le cadre de collaborations régionales/nationales ou de thèses de doctorat. Nous avons ainsi mis au point dès 2005 un modèle orthotopique de cancer bronchique non à petites cellules (Gagnadoux et al., 2005) puis transposé aux tumeurs à petites cellules (Iochmann et al., 2012) pour être plus représentatifs de la cancérologie pulmonaire. La maîtrise de ce modèle réside dans un guidage par l'imagerie radiologique et un contrôle du dépôt des cellules tumorales par imagerie scintigraphique. De nombreux autres développements ont suivi et permettent aujourd'hui de proposer à la communauté scientifique des études sur le lymphome (coll. Equipe H Watier, GICC Tours, Daydé et al., 2009), l'adénome pancréatique (coll. CERB Baugy, Brullé et al., 2012), les tumeurs osseuses (Coll. Equipe A Chauchereau, IGR Al Nakouzi et al., 2012), colorectales, prostatiques, mammaires ainsi que dans des modèles de métastase. Ainsi, dans le cadre du projet Région BIOSONS un modèle de métastases hépatiques bioluminescent a été développé, visant in fine à valider de nouvelles approches thérapeutiques ultrasonores dans le cancer du côlon métastaté (A Bouakaz, INSERM U930 Tours).

Pour l'ensemble de ces tumeurs, le CIPA dispose de lignées cellulaires bioluminescentes dont il réalise la culture puis les greffes, mais les chercheurs peuvent également venir sur la plateforme avec leurs propres lignées cellulaires avant implantation chez l'animal.

L'imagerie pour l'étude des mécanismes moléculaires en recherche fondamentale

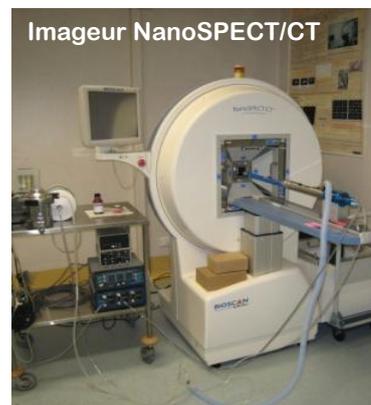
L'imagerie préclinique révolutionne la manière d'explorer un certain nombre de processus biochimiques et moléculaires in vivo. Dans le cadre d'un partenariat établi avec l'équipe d'A Chauchereau à Gustave Roussy (programme PAIR Prostate), le CIPA a caractérisé, par SPECT et TDM X, un nouveau modèle de cancer de la prostate reproduisant le même type de remodelage osseux lorsque des métastases se développent. In fine, les stratégies d'imagerie visaient à réaliser une validation fonctionnelle de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment dans des situations de résistance aux chimiothérapies conventionnelles (Al Nakouzi et al., 2012).

Le même type d'approche a permis à une équipe de Poitiers (L Cronier CNRS ERL7368) d'explorer le rôle de la connexine 43 dans le processus métastatique (Lamiche et al., 2012).

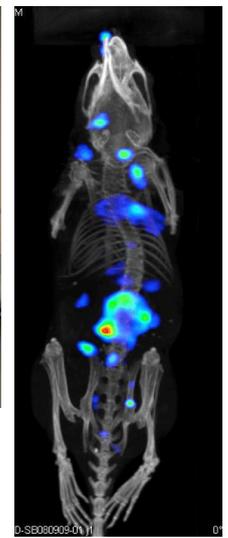
Toujours dans le domaine de la cancérologie, des

travaux ont été financés par la Région dans le cadre du projet Thericapt porté par P Reverdiau (INSERM U1100 Tours) pour étudier le rôle du TFPI-2 dans des modèles de cancer bronchique (Gaud et al., 2011 ; Lavergne et al., 2013).

Enfin, dans le cadre d'une collaboration établie avec l'équipe de C Housset (UMRS 938 Hôpital Saint Antoine, Paris) le CIPA a été amené à explorer l'atteinte biliaire dans un modèle de mucoviscidose (Debray et al., 2012). Pour cela, une stratégie d'imagerie fonctionnelle de la fonction biliaire a été mise en œuvre et a permis d'identifier un composé restaurant la fonction biliaire.



Imagerie tomoscintigraphique (SPECT/CT) de la biodistribution d'un anticorps thérapeutique (Daydé et al., Blood 2009)



Apport de l'imagerie pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et la recherche translationnelle

Dans ce domaine de l'imagerie dédiée à l'innovation thérapeutique, le CIPA intervient à plusieurs étapes du processus de la recherche préclinique : pour apporter la preuve de concept dans un premier temps, puis dans l'application de la stratégie de recherche translationnelle qui vise à accélérer le transfert vers la recherche clinique en assurant le maximum de prédictivité aux études d'efficacité et de sécurité vis-à-vis des situations pathologiques concernées.

Ces 5 dernières années le CIPA est tout particulièrement intervenu dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le cancer.

Dans le cadre d'un projet régional porté par le GREMI Orléans (JM Pouvesle, E Robert) et le recrutement d'un doctorant en convention CIFRE, le CIPA a contribué à démontrer pour la première fois le potentiel anti-tumoral *in vivo* des plasmas froids dans des modèles de cancérologie expérimentale en

s'appuyant notamment sur les résultats de l'imagerie de bioluminescence (Vandamme et al., 2012).

Avec l'Institut Galien Paris Sud et l'équipe de P Couvreur, nous avons accueilli et formé à l'imagerie de bioluminescence une jeune maître de conférences (chaire d'excellence CNRS) dans le cadre de ses travaux visant à développer de nouvelles nanoparticules vectrices de chimiothérapies (Mura et al., 2013).

Enfin, nous travaillons actuellement avec l'équipe de S Papot (UMR7285, Poitiers) sur les pro-chimiothérapies ciblées qu'il développe et qui visent à améliorer l'efficacité et la tolérance d'agents anti-tumoraux très puissants mais initialement toxiques (Legigan et al., 2012).

Depuis la création du CIPA une collaboration au long cours s'est établie avec le Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires de l'INSERM U1100 de Tours (Dir. M Si-Tahar) conduisant au développement de nombreux modèles de pathologies inflammatoires et tumorales et de procédures d'imagerie spécifiques.

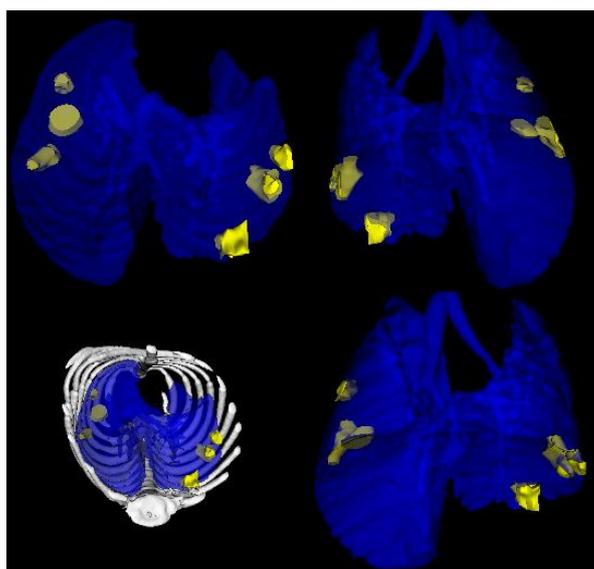
En cancérologie pulmonaire, les voies de recherche portent à la fois sur les nouveaux agents thérapeutiques mais également sur les possibilités d'une administration locorégionale par inhalation du médicament sous forme d'aérosol. Dans le cadre d'une thèse de doctorat en sciences, dirigée par N Heuzé (INSERM U1100, Tours), le CIPA a mis en œuvre des anticorps monoclonaux thérapeutiques marqués par un agent fluorescent afin d'étudier leur biodistribution *in vivo* dans un modèle de cancer broncho-pulmonaire (Guilleminault et al., 2014).

Dans le domaine de l'inflammation pulmonaire, le CIPA a participé à un projet ANR Tecsan (Technologies pour la Santé) porté par Air Liquide sur des modèles de rats asthmatiques ou emphysémateux. Dans ce projet, l'objectif était d'évaluer l'intérêt d'un gaz médical dans l'amélioration de la fonction respiratoire des animaux. Ainsi, le CERB (Centre de recherches biologiques de Baugy) a induit les modèles pathologiques, et les personnels du CIPA ont travaillé en étroite collaboration avec les chercheurs/ingénieurs de l'IR4M à Orsay (UMR8081, L Darasse, X Maître, G Willoquet) afin de développer des protocoles d'imagerie dans des conditions complexes sur des animaux particulièrement fragiles. Un très grand jeu de données anatomiques (scanner X) et fonctionnelles (imagerie SPECT de la ventilation au Kr81m) a été ainsi généré et est actuellement en cours d'analyse par Air Liquide, en collaboration avec un réseau national d'équipes spécialisées dans la modélisation de l'écoulement des fluides.

Récemment, le projet OTITE 4D financé par la Région et qui associe 4 équipes en Région Centre-Val de Loire autour du traitement d'images TEP, vise à développer des outils de filtrage, segmentation et restauration d'images vectorielles pour l'imagerie médicale fonctionnelle. Ce projet fédère les compétences du laboratoire MAPMO (M Bergounioux), l'unité INSERM U930 (C Tauber, S Chalon), le laboratoire d'Informatique de Tours (H Cardot) et le CIPA.



Imageur TDM X Skyscan1278



Visualisation par TDM X de métastases pulmonaires (en jaune) issues d'une tumeur primaire de cancer mammaire

Enfin, on peut mentionner l'ouverture des ressources d'imagerie du CIPA vers l'étude des matériaux en soutien à la communauté régionale. En effet, la TDM X et l'échographie à haute résolution présentent un réel intérêt pour le contrôle non destructif de certains matériaux avec des applications en géologie ou pour l'étude de sceaux historiques.

Les collaborations avec les entreprises concernent les laboratoires pharmaceutiques, les start-up du secteur des biotechnologies et les industriels de l'instrumentation en imagerie : elles ont abouti au

dépôt de 3 brevets en copropriété CNRS-Industrie sur des agents d'imagerie destinés à l'oncopharmacologie préclinique et à la médecine personnalisée pour une sélection plus fiable des patients devant bénéficier de chimiothérapies ciblées.

Une collaboration actuellement en cours avec un industriel leader mondial de l'échographie haute résolution porte sur le développement des applications précliniques de l'imagerie photoacoustique. Un doctorant du CIPA s'est ainsi consacré à l'exploration par photoacoustique de l'évolution de

l'hypoxie au cours de la croissance tumorale et de la réponse aux thérapies. L'hypoxie, qui correspond à une diminution de l'oxygénation des tumeurs, n'affecte pas la prolifération tumorale mais elle est au cœur des problématiques de résistance aux chimiothérapies comme aux radiothérapies ; elle constitue une voie de recherche très active en oncopharmacologie et suscite un intérêt croissant de la part des industriels biopharmaceutiques partenaires du CIPA.

Concernant l'imagerie de fluorescence dans le proche infra-rouge, des développements pour l'imagerie per opératoire ont été menés au CIPA et font l'objet d'un transfert technologique avec l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes (ONIRIS) pour l'exploration d'animaux domestiques présentant des tumeurs.

Compte tenu de l'activité de service à la communauté scientifique du TAAM-PHENOMIN, les travaux sont menés depuis de nombreuses années sous cer-

tification ISO 9001 : 2008 et depuis plus récemment en conformité avec la norme NFX 50-900 (Management plateformes technologiques et de recherche en sciences du vivant), avec le soutien de A Ziadi, Responsable du Management de la Qualité au sein de l'Unité.

Par ailleurs, les projets font systématiquement l'objet d'une demande d'autorisation réglementaire déposée auprès du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche et du Comité d'éthique du campus d'Orléans.

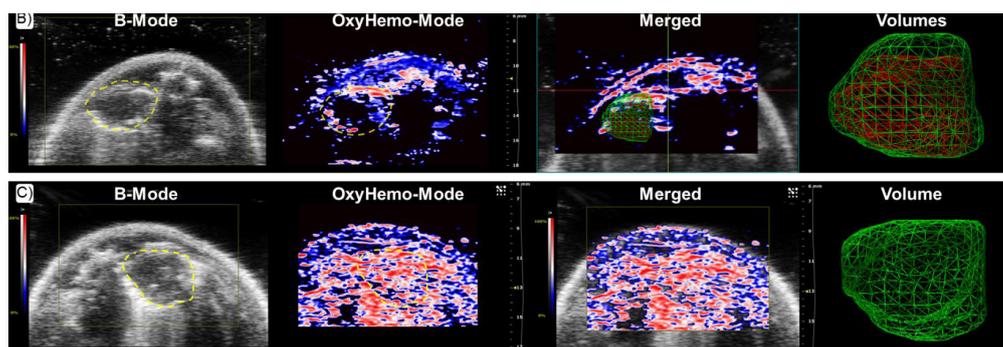


Image échographique d'une tumeur obtenue en B-mode (noir et blanc). Image photoacoustique de la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SO₂). Les régions en rouge indiquent un niveau élevé de SO₂. Représentation 3D du volume tumoral (vert) et du volume hypoxique (rouge) de la tumeur. Raes et al., PLoS One 2015.

De par son caractère totalement indolore et non invasif, l'imagerie *in vivo* qui met en œuvre des procédures analogues à celles de l'imagerie médicale, constitue une avancée reconnue pour l'éthique dans l'expérimentation animale. Elle permet en effet un suivi individuel des animaux sans effet secondaire et la précision des modalités d'imagerie quantitative conduit à une réduction très significative du nombre des animaux devant être inclus dans les études. La place de l'imagerie en tant qu'approche alternative conduit les agents du CIPA à être de plus en plus sollicités dans le cadre des formations réglementaires pour l'expérimentation animale.



Stéphanie Lerondel
Responsable CIPA
stephanie.lerondel@cnrs-orleans.fr



Alain Le Pape
Pilote Scientifique CIPA
lepape@cnrs-orleans.fr

Journée thématique du 28 juin 2016 : « Les modèles animaux et leurs alternatives : quel avenir ? »



BioTechnoCentre, réseau thématique de recherche en région Centre-Val de Loire rassemblant les acteurs académiques et industriels dans les domaines de la biologie, de la santé et de la chimie du vivant, pérennise une nouvelle formule de rencontres inaugurée en 2015 en organisant une deuxième journée thématique.



© GERMAIN Photo

Cette deuxième journée thématique intitulée « **Les modèles animaux et leurs alternatives : quel avenir** » s'est déroulée au Château de Beaulieu, à Joullès-Tours (37). Hélène Benedetti, Présidente de BioTechnoCentre, a accueilli à 8h50 les 75 participants, enseignants chercheurs, techniciens, universitaires ou industriels, et étudiants.

Le programme a comporté une première partie consacrée aux modèles animaux étudiés en Région Centre. **Juliette Cognié** (INRA, UMR 0085 PRC Physiologie de la Reproduction et des Comportements, Centre de recherche de Tours, Nouzilly), présidente du comité d'éthique en expérimentation animale du Centre Val de Loire, a présenté les conditions réglementaires et éthiques qui encadrent l'utilisation des animaux utilisés dans la recherche. **Pierre Sarradin** (INRA, Plateforme d'infectiologie Expérimentale, Centre de recherche de Tours, Nouzilly) a illustré les nombreux modèles de « gros » animaux étudiés au Centre de Nouzilly, allant d'espèces domestiques (vache, mouton, cheval, etc.) jusqu'à des espèces sauvages comme le blaireau. **Catherine Belzung** (Université de Tours, INSERM U930) a montré les avantages et difficultés des espèces rongeurs cherchant à modéliser les pathologies psychiatriques. **Dieudonnée Togbé** (ArtImmune, Orléans) a présenté les résultats de la collaboration entre la société ArtImmune et l'équipe de Valérie Quesniaux (INEM – CNRS Orléans) sur un modèle souris de l'asthme.

Hervé Watier (Université de Tours, GICC UMR CNRS 7292) a disséqué les étapes nécessaires à la bonne compréhension de l'effet des anticorps thérapeutiques chez l'homme et l'animal.

Un apéritif et un repas ont permis aux participants de poursuivre de nombreuses discussions.

L'après-midi a débuté par une présentation d'**Ignacio Caballero-Posadas** (ISP, INRA, Tours). Il a présenté un modèle de porc rare, disponible à Nouzilly, qui est invalidé pour le gène

CFTR responsable de la mucoviscidose. Ce modèle permettra une meilleure étude de la pathologie pulmonaire de cette maladie génétique fréquente dans l'espèce humaine.

Le reste de l'après-midi a été consacré aux approches alternatives des modèles animaux. **Astrid Musnier** (INRA, Bios Group, Centre de recherche de Tours, Nouzilly) a illustré la puissance de la simulation informatique sur la compréhension des interactions protéine-protéine. **Jorge Domenech** (Université de Tours, GICC UMR CNRS 7292) a brossé une revue très complète sur les possibilités des cellules embryonnaires et souches. **Alain Boucaud** (société Transderma, Tours) a fait une présentation critique de plusieurs modèles de peau, (du prélèvement à la 3D) permettant l'étude in vitro de médicaments ou de cosmétiques. Enfin **Emmanuel Gyan** (Université de Tours, GICC UMR CNRS 7292) a exposé les avantages de l'essai clinique chez l'homme, bien encadré par une législation contraignante, mais laissant ouvertes des possibilités intéressantes pour la mise au point de traitements nouveaux à partir de molécules déjà utilisées chez l'homme dans d'autres indications.

Les nombreuses questions et échanges au cours de cette journée ont montré l'intérêt du public présent pour cette thématique. Cette journée a été rendue possible par un financement de la région Centre-Val de Loire que nous remercions.



Instantanés de la journée

Appels à projets Région Centre-Val de Loire / PRES CVLU 2016

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 soit 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. Il en reste potentiellement 9 en cours d'expertises dont 4 en sciences du vivant qui seront peut être soumis à la CP du 21 octobre. Toutes les expertises ne sont pas encore arrivées.

Liste des projets IR retenus à la Commission de Juillet 2016

• ADC-AgroMed

Conjugaison d'un modulateur allostérique et d'un Nb anti-RFSH à usage vétérinaire et médical

Porteur : Pascale CREPIEUX

« Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC) (UMR CNRS 7247 - UMR INRA 0085), Nouzilly-Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 205 k€
(coût total prévu : 617 k€)

• chêne&vin

Développement d'outils d'identification d'espèces de chêne et de leur impact sur les vins de Loire

Porteuse : Emilie DESTANAU

« Institut de Chimie Organique et Analytique » (ICOA) (UMR 7311, Univ Orléans-CNRS), Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 197 k€
(coût total prévu : 420 k€)

• **isNatProd**

Nouvelles approches in silico en cosmétique et cosméceutique

Porteur : Pascal BONNET

« Institut de Chimie Organique et Analytique » (ICOA) (UMR 7311, Univ Orléans-CNRS), Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 323 k€)

• **LOCAFLORE CVL**

Valorisation de la Flore Locale en région Centre-Val de Loire

Porteuse : Marie-Aude HIEBEL

« Institut de Chimie Organique et Analytique » (ICOA) (UMR 7311, Univ Orléans-CNRS), Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 464 k€)

• **MABSILICO**

Méthodes in silico pour le criblage et la maturation d'anticorps

Porteuse : Anne POUPON

« Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC) (UMR CNRS 7247 - UMR INRA 0085), Nouzilly-Tours (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 490 k€)

• **MALEFIC**

Gestion innovante de la reproduction caprine et pratique de l'effet mâle

Porteuse : Maria-Teresa PELLICER-RUBIO

« Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC) (UMR CNRS 7247 - UMR INRA 0085), Nouzilly-Tours (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 490 k€)

• **NANOLOX**

NANOodies et Leucémies : ciblage du métabolisme Oxydatif

Porteur : Maria-Teresa PELLICER-RUBIO

« Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer » (GICC) (UMR 7292 Univ Tours-CNRS), Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 472 k€)

• **NeoLect**

Mise au point de néolectines spécifiques des furanosides : bioingénierie, imagerie et diagnostic

Porteur : Richard DANIELLOU

« Institut de Chimie Organique et Analytique » (ICOA) (UMR 7311, Univ Orléans-CNRS), Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 652 k€)

• **OPeNSPeNU**

Odeur et Peluchage Naturel : Sélection de Peupliers pour de Nouveaux Usages

Porteur : Gilles PILATE

« Amélioration, Génétique et Physiologie Forestières » (AGPF), INRA Ardon-Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 148 k€
(coût total prévu : 393 k€)

• **PHEROBOUC**

Identification, rôle et utilisation des phéromones sexuelles pour induire l'effet mâle chez les caprins

Porteur : Matthieu KELLER

« Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC) (UMR CNRS 7247 - UMR INRA 0085), Nouzilly-Tours (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 634 k€)

• **POLLEN**

Impact de l'Urbanisation sur les Abeilles et le Service de Pollinisation en région Centre-Val de Loire

Porteur : Raphaël BOULAY

« Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte » (IRBI) (UMR UMR 7261 Univ Tours-CNRS), Tours (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 210 k€
(coût total prévu : 444 k€)

• **PREVADI**

Développement d'outils pour prévenir l'adiposité excessive et les infertilités associées

Porteuse : Joëlle DUPONT

« Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC) (UMR CNRS 7247 - UMR INRA 0085), Nouzilly-Tours (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 687 k€)

• **ReForest**

Garantir le Renouveau de la ressource FORESTière en assurant l'équilibre forêt-gibier

Porteur : Anders MÅRELL

« Ecosystèmes Forestiers » (EFNO, IRSTEA), Nogent/Vernisson-Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 205 k€
(coût total prévu : 941 k€)

• **SPEAL2**

Sélection Participative d'Espèce Annuelles et Ligneuses : agroécologie, agroforesterie, autonomie

Porteuse : Frédérique SANTI

« Amélioration, Génétique et Physiologie Forestières » (AGPF), INRA Ardon-Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 514 k€)

• **SynPyrFungi**

Synthèse de phytosanitaire biologique à activité fongicide

Porteuse : Isabelle GILLAIZEAU

« Institut de Chimie Organique et Analytique » (ICOA) (UMR 7311, Univ Orléans-CNRS), Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 202 k€
(coût total prévu : 535 k€)

• **Vab**

Vaccin innovant sous-unitaire associant anticorps et antigène(s)

Porteur : Nicolas AUDBREY

Infectiologie et Santé Publique (ISP) (UMR 1282 INRA-Univ Tours), Nouzilly-Tours (45)

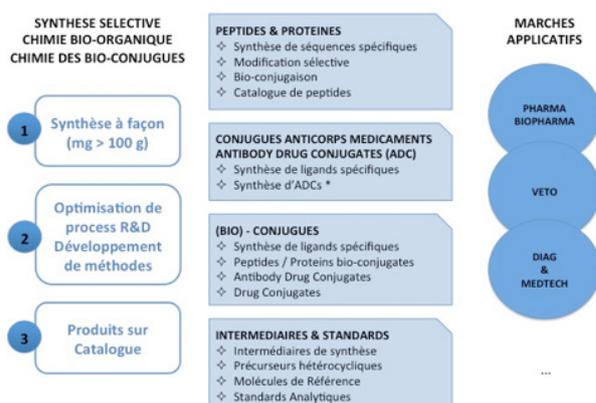
Durée : 36 mois – Subvention Région : 134 k€
(coût total prévu : 341 k€)

McSAF, une nouvelle startup en Région

L'activité

Spin-Off d'une équipe reconnue et expérimentée de l'Université François Rabelais (Tours), McSAF est une jeune CRO, spécialisée en Chimie Bio-Organique et Chimie des Bio-Conjugués, et se veut être le partenaire privilégié des Industries de Biologie Santé afin de répondre à leurs besoins spécifiques, en synthèse et modification chimique de biomédicaments à façon.

Son champ d'expertise couvre à la fois les Peptides & Protéines Thérapeutiques, mais aussi les Anticorps et plus spécifiquement les conjugués Anticorps (Antibody-Drug Conjugate ou ADCs) pour lesquels une approche originale de bioconjugaison via une synthèse sélective a été brevetée (licence exclusive avec l'Université de Tours).



L'Equipe & L'environnement

L'équipe dirigeante de McSAF compte à ce jour 4 personnes aux profils complémentaires (R&D académique et industrielle, conseil en stratégie innovation, gestion d'entreprise), et s'étoffera progressivement d'une équipe de scientifiques pluridisciplinaires. Elle bénéficie d'ores et déjà d'une image et d'un réseau de partenaires de tout premier ordre, notamment du fait du rayonnement acquis par le laboratoire dont est issu McSAF, et prendra un soin tout particulier à entretenir et étendre ce réseau notamment au travers de partenariats stratégiques internationaux, tant au niveau académique qu'industriel.

Marché & Concurrence

McSAF envisage de cibler les principaux marchés cibles suivants : (1) l'industrie Pharmaceutique &

Biopharmaceutique, (2) l'industrie Vétérinaire, ainsi que les (3) industries du Diagnostic/Imagerie (sondes fluorescentes, bio-puces et tests de dépistages, diagnostics compagnons). Des études préalables, visant notamment à estimer taille et acceptabilité du marché relative à l'offre de service proposée, mais aussi d'analyse préliminaire de la concurrence, et quelques contacts initiés avec des industriels, ont permis de mettre en évidence une bonne réceptivité de l'offre McSAF, ainsi que de multiples opportunités de partenariats d'intérêts.

Modèle économique pressenti

En terme de modèle économique, McSAF ambitionne de mener de front deux activités : (1) une activité de Recherche sous Contrat (CRO) en synthèse à façon et modification sélective de biomolécules, et (2) une activité de R&D propre, laquelle doit permettre d'étendre les services proposés, et d'accéder potentiellement à de nouveaux marchés. Elle mènera pour cela une stratégie de PI active, tant au niveau de ses activités de R&D en son nom propre ou pour le compte de tiers, mais aussi, à terme, au niveau de l'acquisition de licences sur des technologies d'intérêt.

Programme d'innovation présenté

Bien que positionnée en tant que CRO, la R&D interne se voudra être l'ADN principal de McSAF, bien consciente que le développement de son activité et de sa compétitivité future en dépend.

Le programme d'innovation dont il est question ici, s'inscrit dans cette stratégie et vise essentiellement les objectifs suivants :

- permettre de conforter la robustesse du brevet sur les ADCs, considérant qu'il s'agit là d'un levier essentiel pour susciter l'intérêt des industriels et se démarquer définitivement des techniques concurrentes,
- développer et étendre l'amplitude des linkers proposées à d'autres fonctions chimiques spécifiques, de manière à adresser une variété plus importante de couplages possibles,
- s'ouvrir à d'autres marchés applicatifs et enrichir l'offre de service afin d'adresser d'autres marchés captifs.



Siège Social :

1 rue Claude Thion, 37000 Tours

Laboratoires :

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

+33(0) 2 47 25 01 54

+33(0) 2 47 25 00 26

contact@mcsaf.fr

<http://mcsaf.fr>



Mme Christine BALTUS, PhD, Directeur R&D & Etudes

Après une thèse de chimie organique, obtenue en 2008 à l'université de Greenwich (UK) et financée par Novartis, Christine a réalisé deux stages post-doctoraux au Royaume Uni et en France sur l'élaboration de nouveaux inhibiteurs d'enzymes. Ses intérêts de recherche sont tournés vers le développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique mais aussi vers la bioconjugaison de ces petites molécules sur des biomolécules. Elle occupe les fonctions de Directeur R&D & Etudes. Elle est notamment en charge de la réalisation des prestations, de l'encadrement opérationnel de l'équipe R&D, à la fois sur les prestations pour le compte d'industriels, mais aussi au niveau des programmes de recherche interne.



David BONNAFOUS, PhD, MBA, Directeur des Opérations

Fort d'un parcours de près de 20 ans dans l'industrie Pharmaceutique & Biotech, pour moitié en R&D opérationnelle (Kappa Biotech, Virsol et BioAlliance Pharma), puis dans le Conseil en Stratégie & Innovation, David a rejoint l'équipe fin 2015. Directeur des Opérations, il est notamment en charge des aspects relatifs à la mise en place opérationnelle de McSAF, plus spécifiquement au niveau des aspects marketing et commerciaux, propriété industrielle, etc. Il contribue par ailleurs aux orientations stratégiques de la société et à la mise en place de partenariats stratégiques, industriels ou autres.

PARTENAIRES DE McSAF



VitamFero : déjà 10 ans !

Les quinze dernières années ont vu une multiplication des crises sanitaires. L'accroissement significatif de la circulation d'agents infectieux tels que les virus H1N1, zika, ou le chikungunya et leurs conséquences à l'échelle mondiale montrent à quel point l'impact sur la santé humaine de pathologies initialement d'origine animale peut être important. Par ailleurs, le réchauffement climatique, l'évolution des modes de vie, de production et d'élevage favorisent la transmission inter-espèces des agents pathogènes et augmentent leur

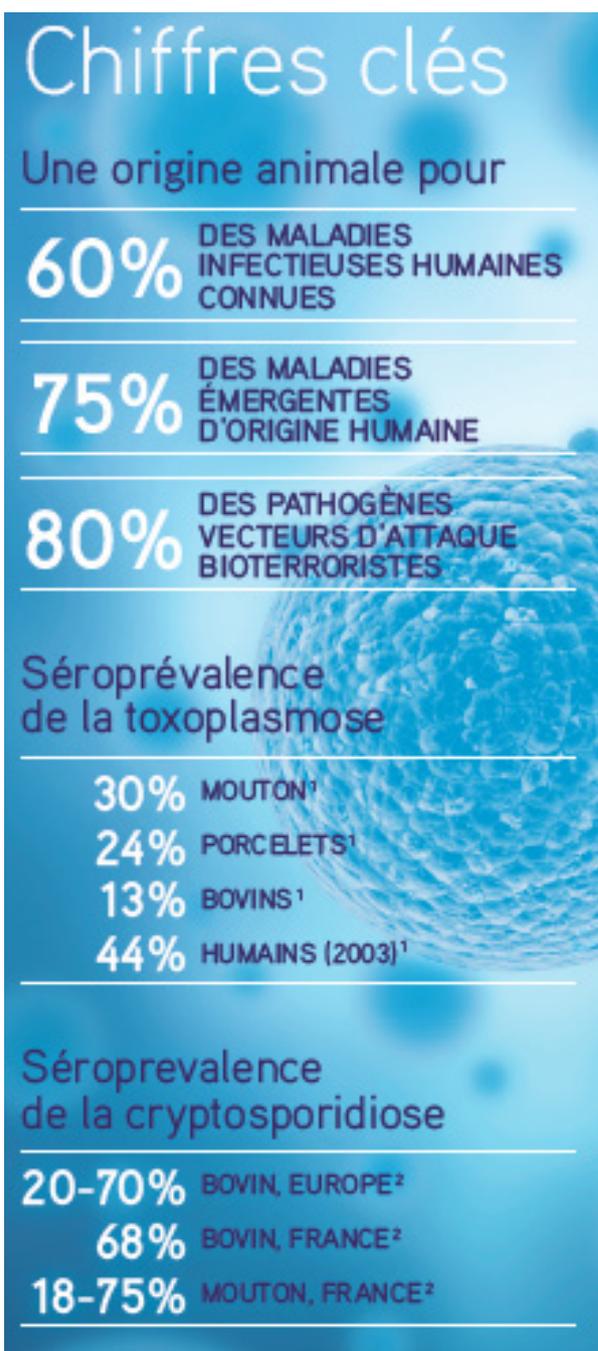


potentiel zoonotique. Parallèlement, les micro-organismes et leurs vecteurs s'adaptent à ces modifications environnementales et développent des résistances multiples notamment aux antibiotiques.

Créée en 2005, à Tours, avec l'objectif de valoriser au plan industriel le fruit de recherches académiques menées conjointement par l'Université François-Rabelais de Tours, l'INRA et le CNRS, VitamFero propose une avancée majeure dans la prise en charge des maladies infectieuses des animaux de rente. Société de biotechnologies caractérisée par son approche innovante et dynamique de la santé animale, notre technologie brevetée permet de développer facilement et rapidement une nouvelle génération de traitements prophylactiques efficaces et simples d'utilisation tels que des vaccins et des immunostimulants néonataux. Ces derniers, notamment, constituent des alternatives d'avenir face à l'antibiothérapie.

Les infections parasitaires sont actuellement considérées comme la principale cause d'avortements ou de décès dans les troupeaux au plan mondial. Ces pathologies peuvent avoir des répercussions en santé humaine ainsi qu'un impact économique global considérable. Alors que les traitements contre ces infections restent limités et qu'il n'existe actuellement aucune solution prophylactique efficace, VitamFero cible en priorité les affections suivantes :

- Toxoplasmose ovine (*Toxoplasma gondii*),
- Néosporose bovine (*Neospora caninum*),
- Leishmaniose canine (*Leishmania infantum*),
- Myélo-Encéphalite Equine à Protozoaire (EPM) (*Sarcocystis neurona* ou *Neospora hughesi*),
- Cryptosporidiose bovine (*Cryptosporidium parvum*),



¹ Rapport AFSSA 2005 - ² Tortora 2002

- Les infections aviaires,
- Les infections porcines.

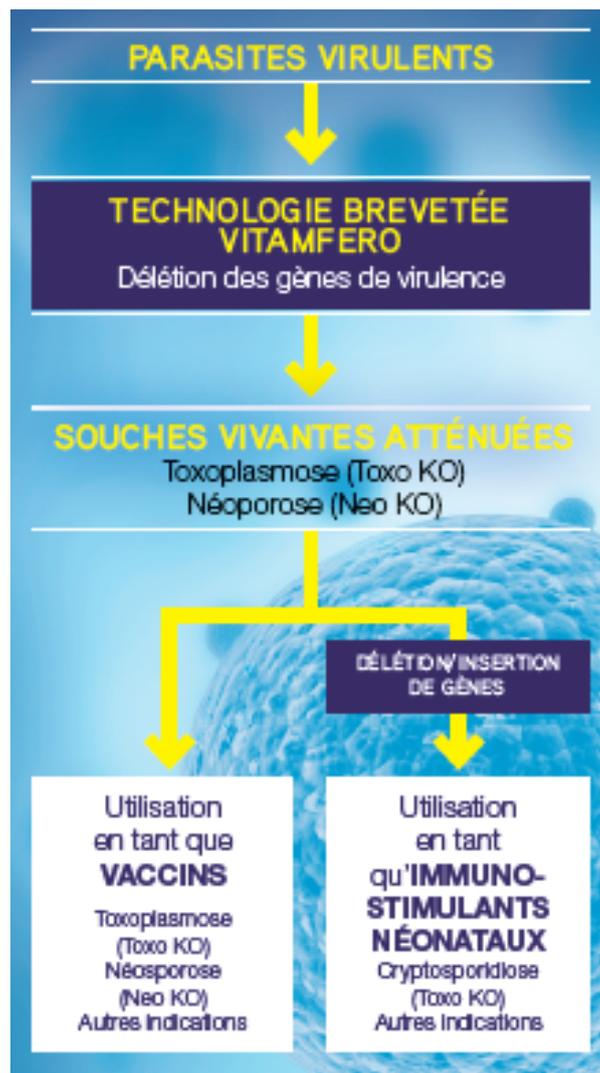
L'ambition de VitamFero est de développer et de donner accès au plus grand nombre à une nouvelle génération de vaccins et de traitements prophylactiques destinés à prévenir ces infections et leurs conséquences chez les animaux domestiques et les animaux d'élevage. Il est également de réduire le fardeau économique associé à ce type d'infections.

L'entreprise dispose d'un savoir-faire spécifique pour combattre ces infections. VitamFero développe des solutions prophylactiques fondées sur l'utilisation de souches parasitaires vivantes atténuées obtenues par délétion totale et irréversible de gènes de virulence.

VitamFero peut ainsi proposer plusieurs avantages compétitifs avec un portefeuille de produits qui s'appuie sur un programme de développement clinique robuste. Notre plate-forme technologique innovante, unique et différenciée, nous permet d'allier l'efficacité des vaccins vivants atténués et la sécurité des vaccins inertes, nous offrant ainsi de multiples avantages :

- Un taux d'efficacité plus important que ceux actuellement observés en santé vétérinaire,
- Un meilleur profil réglementaire et une meilleure sécurité d'emploi grâce à l'absence de risque de retour à la virulence,
- Une bioformulation lyophilisée, fiable, brevetée et stable à 4°C pendant au moins 24 mois,
- Un protocole de vaccination plus simple à utiliser, permettant d'atteindre une protection après une seule injection et ne nécessitant de recourir à aucun adjuvant,
- La possibilité d'associer nos kits diagnostics compagnon DIVA capables de distinguer un animal infecté d'un animal vacciné.

Nos programmes de R&D et notre stratégie de développement bénéficient du soutien constant de nos partenaires financiers (Business Angels, notamment Val de France Angels, CapDecisif Management, GO



Capital, CAPAGRO, Pradeyrol Développement, BPI France, région Centre-Val de Loire, etc...) et scientifiques (Université François-Rabelais de Tours, INRA, etc).

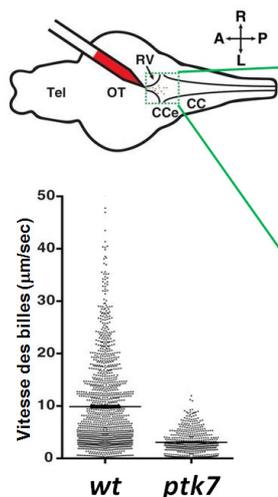
Notre équipe est constituée de 17 collaborateurs dynamiques, motivés et très impliqués. Ils sont soutenus par une équipe managériale expérimentée conduite par son PDG, le Dr. Pascal Breton et, un Comité Scientifique d'envergure internationale.



Pascal Breton, PhD, PDG
VitamFero S.A.
 31 avenue Monge
 37200 Tours
<http://www.vitamfero.com>

La scoliose : une histoire de cils !

La scoliose est une pathologie bien connue qui peut être invalidante sur le plan esthétique et fonctionnel et qui affecte 3% de tous les enfants. Jusqu'à maintenant, la physiopathologie de cette déformation de la colonne vertébrale était très mal comprise. Le traitement est limité par de la kinésithérapie ou de la chirurgie dans les cas graves. Un travail récent dans le journal *Science* du mois de juin jette une lumière nouvelle sur ce problème. En utilisant des poissons zèbres comme modèles, les auteurs ont montré que l'inactivation du gène *ptk7* (protéine tyrosine kinase 7) reproduisait des caractéristiques de cette pathologie. Ptk7 est un régulateur des voies de transduction de Wnt-bêta caténine et Wnt-planar cell polarity. Ces deux voies de signalisation ont été impliquées dans le fonctionnement des cils. La plupart des cellules portent des cils, dans certains cas ces cils sont plus développés ou nombreux. En général cette structure permet aux cellules de reconnaître leur environnement, mais lorsqu'ils sont suffisamment longs et mobiles, les cils permettent de faire circuler les fluides autour de la cellule. C'est ce concept qui a été exploré dans cet article. Dans le système nerveux est produit le liquide céphalorachidien (LCR), qui circule dans un sens bien précis, depuis ses lieux de production jusqu'à ses lieux de résorption. Les cellules épendymaires, qui bordent les ventricules intracérébraux, permettent, grâce aux battements réguliers



Mesure de l'écoulement du liquide céphalorachidien dans le système ventriculaire du cerveau adulte du poisson zèbre au moyen de microsphères fluorescentes (Grimes et al., 2016).

et ordonnés de leurs cils, la circulation correcte du LCR. Pour démontrer l'existence de cette mauvaise circulation du LCR, les auteurs se sont servis de microsphère fluorescente : un mouvement régulier antéropostérieur de ces billes injectées chez les animaux contrôles devenait irrégulier et lent chez les animaux ayant une invalidation de *ptk7*. Un transgène de *ptk7* spécifiquement exprimé dans les cellules ciliées corrige ces anomalies. L'implication du

cil dans ces déformations vertébrales a été vérifiée en jouant sur d'autres gènes importants dans le fonctionnement des cils, par des méthodes assez sophistiquées car l'inactivation de ces gènes (à la différence de *ptk7*) est létale très tôt au cours de l'embryogenèse. Ces expériences démontrent l'importance cruciale du battement des cils au cours d'une période sensible au cours du développement du système nerveux central. De plus, il est possible de restaurer une courbure normale de la moelle épinière en réactivant le gène invalidé, ceci assez tardivement au cours du développement.

Ce dernier point ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles. Dans l'ensemble, ces expériences ouvrent le terrain à une réanalyse de l'anatomie, de la biologie cellulaire et de la génétique de ce groupe d'affections.

Grimes et al. (2016) *Science* 352 :1341

C.A.

Perception des strigolactones chez les plantes : découverte d'un mécanisme inédit

Les strigolactones définissent une nouvelle famille de phytohormones plurifonctionnelles.

Elles interviennent dans le contrôle de la ramification, favorisent les symbioses plantes-champignons, stimulent la germination de plantes parasites (comme les Orobanches et *Striga* qui infectent depuis peu tournesol et colza en France). Elles interviennent aussi chez les mousses dans la communication entre individus, en réprimant leur extension en fonction de la densité de population.

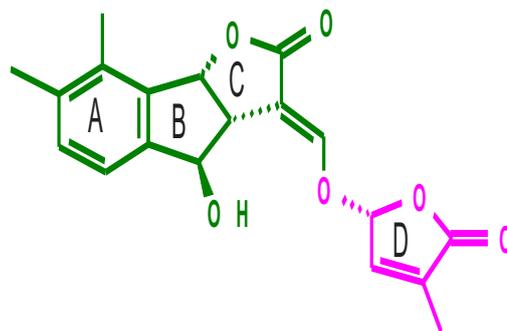
Les strigolactones ont une structure chimique tétracyclique avec un squelette tricyclique ABC conjugué à un buténolide D par une liaison éther d'énol. Un nouveau récepteur des strigolactones vient d'être identifié chez le pois par de Saint Germain et collaborateurs.

RMS3 possède, comme ceux déjà décrits chez d'autres espèces, trois acides aminés emblématiques (sérine, aspartate et histidine) au niveau de son site catalytique. Grâce à des sondes moléculaires origi-

nales, les chercheurs ont montré que RMS3 interagit avec les strigolactones qu'il hydrolyse. Se comportant comme une enzyme, il libère le squelette tricyclique ABC et forme un complexe stable entre le cycle D de la strigolactone et le site catalytique du récepteur RMS3 au niveau de l'histidine. Ce complexe est alors capable de recruter une protéine de la cascade de signalisation des strigolactones.

de Saint Germain et al. (2016) *Nature Chemical Biology*, 1er Août 2016. doi 10.1038/nchembio.2147).

J.C.C.



Le microbiome intestinal maternel prépare celui de sa progéniture

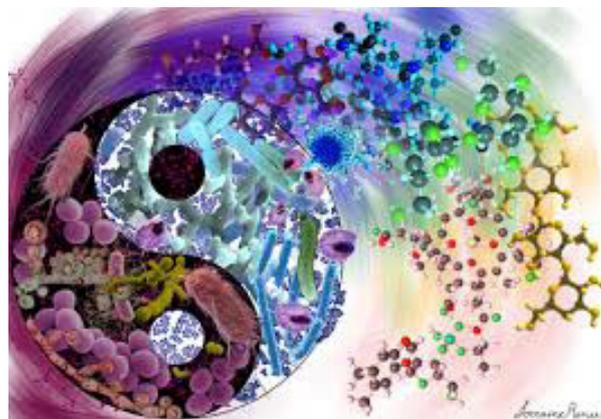
Les micro-organismes qui colonisent les souris en gestation préparent le système immunitaire inné des nouveau-nés à vivre en harmonie avec leur flore commensale.

Le fœtus se développe à l'abri de toute contamination microbienne; alors qu'il y est confronté à sa naissance. Il est alors protégé par les anticorps du lait maternel dont on sait qu'une partie est néanmoins dirigée contre le microbiome intestinal maternel; c'est ainsi que Gomez de Agüero et collaborateurs se sont demandés si la mère dès la gestation ne préparait pas l'intestin fœtal et néonatal à accepter le microbiome lors de la naissance. Pour répondre à cette question, l'intestin de souris gestantes « germ-free » a été colonisé transitoirement par une souche particulière d'*Escherichia coli* (*E. coli*). Les souriceaux nouveau-nés présentent alors dans leur intestin une augmentation des cellules du système immunitaire inné, lymphoïdes innées ILC3 (plus particulièrement la sous-population NKp46+ROR γ t+) et de cellules mononuclées (iMNCs, F4/80+, CD11c+) qui persistent au moins jusqu'au sevrage. En revanche, les lymphocytes T et B de l'immunité adaptative spécifique ne sont pas touchées.

Par ailleurs, la colonisation lors de la gestation s'accompagne également d'une expression accrue de nombreux gènes dans l'intestin du nouveau-né, impliqués dans le métabolisme, le stress oxydatif, la division cellulaire et l'immunité innée. Il en va ainsi de l'augmentation de l'expression du gène *RegIII γ* (codant pour une protéine qui réduit l'attachement bactérien à la surface intestinale) et du *pIgR*.

Les immunoglobulines IgGs de la mère facilitent le processus pour gagner le fœtus (par le sang) et le nouveau-né (par le lait) sans qu'on puisse encore déterminer par quel mécanisme. Parmi les composants bactériens stimulant l'immunité innée on trouve des ligands du récepteur aux hydrocarbures aryliques (AhR), récepteur impliqué dans le développement des cellules immunitaires intestinales-clés dont font partie les ILC3.

Enfin, les souriceaux nés de mères colonisées résistent mieux à l'infection intestinale par une souche d'*E. coli* virulente en empêchant son passage trans-épithélial. Ainsi, ces résultats montrent que les bactéries de l'intestin de la mère préparent l'intestin de sa progéniture à résister aux agents pathogènes et à tolérer sa flore intestinale commensale.



Ce travail ouvre la voie à la recherche de composés tel que l'indole-3-carbinol potentiellement stimulateur de l'immunité du nouveau-né lorsqu'il est administré chez la mère en gestation; de même d'étendre ces propriétés aux autres populations bactériennes tégumentaires.

- Gomez de Agüero et al. (2016) *Science* **351**, 1296-1302.
- Pendse & Hooper (2016) *Nature* **533**, 42-43.
- Salmon H. « Colostral and lactogenic maternal immunity : humoral and cellular factors of induction and transmission to the neonate » In *Milk production*, Nova Science Publishers, Inc., pp39-73, 2012.

H.S.

Le récepteur de la caféine contrôle les troubles de la mémoire liés à l'âge

L'on sait que, chez les personnes âgées, il y a une augmentation des hormones du stress qui ont un impact sur la mémoire.

Une étude internationale montre que l'expression anormale d'un récepteur cible de la caféine (ou récepteur A2A de l'adénosine) dans le cerveau de rats, entraîne l'apparition de troubles de la mémoire en lien avec la perte des mécanismes de contrôle du stress.

Lorsque ces animaux ayant un profil de vieillissement précoce ont été traités avec un analogue de la caféine, qui bloque des récepteurs A2A, leurs performances mnésiques étaient similaires à celles des animaux contrôles.

Les travaux publiés montrent que les effets procognitifs de la caféine observés dans les troubles cognitifs liés à l'âge reposent sur la capacité à contrecarrer la perte des mécanismes de contrôle du stress engendrée par le vieillissement.



Batalha et al. (2016) *Scientific Reports* **6**, 31493.

J.C.C.

Un champignon symbiotique facilite l'adaptation des arbres à la sécheresse

Un consortium international vient de décrypter le génome et le transcriptome de l'un des champignons symbiotiques le plus fréquemment associé aux arbres forestiers.

L'on sait que les filaments fongiques associés aux racines prospectent le sol à la recherche de l'eau et des éléments minéraux solubles. En échange l'arbre alimente son partenaire en sucres afin de pourvoir à ses besoins énergétiques. Dans la racine un réseau de filaments fongiques colonise l'espace intercellulaire, site d'échanges intenses entre les deux partenaires.

Cenococcum geophilum est le champignon mycorrhizien le plus fréquemment associé aux racines des arbres de nos forêts. Il a perdu la plupart des enzymes permettant de dégrader la lignine et les polysaccharides, comme la cellulose, accumulés dans le sol et la paroi de la plante. En contrepartie, il dispose d'un incroyable répertoire de gènes de communication et de signalisation utilisé afin de dialoguer avec ses différentes plantes hôtes. Il est particulièrement abondant lors des sécheresses estivales et ses ectomycorhizes protègent les racines de la dessiccation.

Cette étude révèle que l'expression de plusieurs gènes codant les aquaporines (protéines membra-

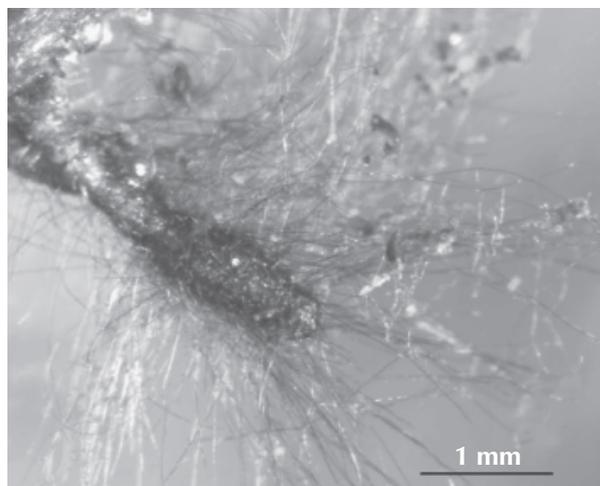


Image de microscopie d'une symbiose ectomycorhizienne montrant le champignon *C. geophilum* formant un manteau mélanisé autour du bout de la racine du pin sylvestre (Peter et al., 2016).

naires formant des « pores » perméables aux molécules d'eau) est fortement stimulée lors de l'interaction symbiotique. Cette induction est modulée lorsque la plante hôte est soumise à un stress hydrique.

Peter et al. (2016) *Nature Comm.* **7** :12662.

J.C.C.

Développement post-natal du microbiote intestinal

Les premières années de la vie sont essentielles pour l'éducation du système immunitaire des muqueuses vis-à-vis des germes commensaux, de l'alimentation et des antigènes aéro-digestifs. Ainsi une compréhension du développement postnatal du microbiote intestinal semble prometteuse pour éviter l'apparition chez l'adulte de maladies inflammatoires de l'intestin.

Planer et *al.* (2016) ont caractérisé l'ordre chronologique des étapes de bactéries recouvertes d'IgA sécrétoires intestinales (SIgA) à partir des fèces récupérées chaque mois chez 40 paires de jumeaux pendant les 2 premières années de leur vie. Ils ont séparé en cytométrie en flux les bactéries recouvertes de SIgA de celles qui en était dépourvues; en utilisant un indice de richesse en SIgA ils ont pu dégager une architecture de taxons (caractérisées par leur RNA 16S) dans chacun de ces groupes.

On observe une forte corrélation des indices SIgA chez des jumeaux monozygotiques à la différence des nourrissons dizygotiques; cependant la corrélation s'améliore au fur et à mesure qu'on approche des 2 ans.

Pour déterminer les facteurs de production d'IgA intestinale (qu'elle soit T dépendante ou indépen-

dante) liés à l'âge et non à la génétique Magri & Cerutti (2016) ont recolonisé des souris axéniques avec le microbiote des fèces des nourrissons âgés de 6 ou de 18 mois ; puis ils ont alimenté ces souris gnotoxéniques en suivant la séquence humaine de

transition entre lait maternel et l'aliment solide du sevrage

Fait remarquable ces souris récapitulaient les étapes de compositions selon l'âge des bactéries recouvertes d'IgA; cependant le mode d'alimentation n'affectait que quelques bactéries recouvertes d'IgA. Cette observation illustre le rôle majeur quantitatif et qualitatif joué très tôt dans la vie par certains membres du microbiote dans la réponse IgA intestinale.

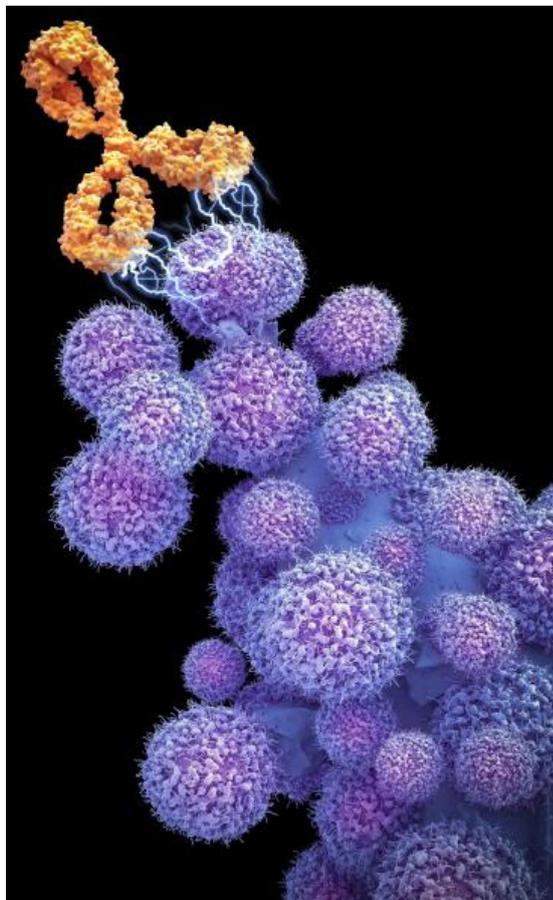
Ainsi les auteurs ont établi qu'il existait une séquence prévisible de maturation du microbiote intestinal qui est en corrélation avec le développement des réponses en SIgA spécifiques. Ces observations pourraient déboucher sur une identification

précoce des déviations de populations ciblées par les SIgA pour en inférer des traitements contre les maladies inflammatoires de l'intestin.

Planer et al. (2016) *Nature* **534**, 263–266.

Magri & Cerutti (2016) *Immunity* **45**, 12-13.

H.S.



Le 29^e colloque de Biotechnocentre a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.



Secteur public

- ❑ Conseil Régional de la Région Centre-Val de Loire
- ❑ INRA Centre Val de Loire
- ❑ CNRS Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes
- ❑ Collegium Sciences et Technologies (CoST)
- ❑ École Doctorale 549 SSBCV Universités Orléans-Tours



Secteur privé

- ❑ Agro-Bio, La Ferté St Aubin (45)
- ❑ Cerb, Baugy (18)
- ❑ Eurogentec
- ❑ GLYcoDiag, Chevilly (45)
- ❑ GreenPharma, Orléans (45)
- ❑ LVMH-Dior, Saint-Jean-de-Braye (45)
- ❑ Corbet SAS, Olivet (45)



Pour toute information, contacter

Hélène BENEDETTI, Présidente de Biotechnocentre ou **Nathalie RICHE**, Secrétariat
 Adresse: Faculté de Pharmacie, Université François Rabelais, 31 avenue Monge, 37200 Tours
 Email : helene.benedetti@cnrs-orleans.fr ou biotechnocentre@sfr.fr