N° 63

LETTRE D'INFORMATION / Octobre 2015

Les Biosciences En Région Centre

BIO TECHNO CENTRE

- **Éditorial de la Présidente**
- **Programme du 28e colloque**
- **Laboratoires en Région Centre**
  - EA 4245 « Cellules Dendritiques, immuno-modulation et Greffes » (CDIG)
- **Spécificités régionales**
  - Biotechnocentre met à l'honneur la dynamique scientifique en Région Centre-Val de Loire
  - Créations de nouveaux Groupes de Recherche à l'initiative des chercheurs de la Région
    - GDR3711 CNRS « COSM'ACTIFS » : Bioactifs et Cosmétique
    - GDR3697 CNRS « MICRONIT » : Microenvironnement des Niches Tumorales
  - Appels à projets Région Centre-Val de Loire
- **Biotechnologies en Région Centre**
  - Mc SAF, une nouvelle entreprise à l'honneur en Région
  - Allice au service de l'élevage français
- **Brèves biotechnologiques**
  - Vers une meilleure reproductibilité des simulations biomoléculaires
  - Des modèles d'organes voire l'organisme entier sur une puce micro fluidique
  - Cancer du pancréas : diagnostic par la détection, dans le sang des patients, d'une molécule dans des vésicules extracellulaires circulantes
  - La cause d'une immunodéficience primaire (IPD)
  - Les abeilles : la royauté épigénétique de la reine
  - Amélioration de la fonction des immunoglobulines G (IgG)

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andrès ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédetti ; Marc Bertrand ; Christian Breton ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Claire Elfakir ; Francis Gauthier ; Nathalie Guivarc'h ; Olivier Hérault ; Konrad Hinsen ; Michel Monsigny ; Cécile Quetglas ; Philippe Roingeard ; Henri Salmon ; Florence Velge-Roussel ; Marie-Claude Viaud-Massuard.

Secrétariat : Nathalie Riche

Région Centre-Val de Loire

Éditorial de la Présidente

Cher(e)s adhérent(e)s,

Cette lettre n°63 annonce le 28e colloque de Biotechnocentre. La nouvelle édition de ce colloque s'inscrit dans la continuité de l'action menée par Biotechnocentre depuis sa création en contribuant à l'animation scientifique en Région Centre-Val de Loire et confirme notre rapprochement avec l'école doctorale par une participation, encore importante cette année, des doctorants œuvrant dans le domaine du vivant. Cette année encore les échanges s'annoncent riches et denses avec plus de 28 conférences et plusieurs dizaines de posters qui se feront le reflet de l'activité scientifique en Région. Le nombre d'inscriptions à ce jour gage déjà d'une affluence de votre part ce qui confirme l'importance de ce rendez-vous annuel pour nous tous, que nous soyons académiques, privés, jeune PME ou étudiants. Il est à noter que dans ces missions d'animation de la science, Biotechnocentre vous a proposé cette année pour la première fois une journée thématique sur le thème choisi de la métabolomique, organisée le 26 juin dernier dans le château de Beaulieu, avec une participation importante des industriels. Là aussi le succès a été au rendez-vous avec plus de 70 participants, et vos retours ont déjà fait état de projets collaboratifs en discussion issus directement de cette journée. Ce résultat, plus que positif, nous engage à pérenniser sur les prochaines années cette autre forme de rencontre ; nous réfléchissons d'ailleurs au prochain thème…

Mais l'ouverture reste essentielle pour notre reconnaissance et enrichissement scientifique. C'est pourquoi je remercie très vivement tous nos collègues extérieurs à la Région d'avoir accepté de venir présenter leurs travaux au public hétérogène du colloque. Car c'est bien là le propre de ce rendez-vous annuel : rassembler la diversité disciplinaire des sciences du vivant et de la chimie du vivant pour ensemble échanger et ouvrir nos horizons. Je suis certaine que nos collègues invités apprécieront cette approche originale et qu'ils se feront les porte-paroles de la variété et de la qualité de la recherche qui se fait au sein de notre Région. Cette ouverture sera de fait stimulée dans les années futures par la création de la COMUE qui ouvrira ainsi la tribune de Biotechnocentre à nos collègues de Poitiers, de Limoges et de La Rochelle. Enfin, je tiens particulièrement à remercier le conseil de la Région Centre-Val de Loire de son soutien sans faille à notre association depuis plus de 28 ans, tant par leur aide financière que par leur implication dans le CA par leur apport d'idées et de solutions. Leur confiance en Biotechnocentre contribue pour beaucoup au succès des événements que nous vous proposons. Je remercie aussi l'ensemble des organismes publics et partenaires privés qui contribuent également au soutien de Biotechnocentre.

Je signe ici mon dernier édito en tant que présidente puisque mon mandat se termine à la fin de l'année 2015 et je profite donc de cette occasion pour remercier l'ensemble des collègues et amis du CA et du CS de Biotechnocentre pour leur soutien et leur aide dans l'élaboration des programmes que nous avons proposés ces deux dernières années. C'est dans le sentiment commun de servir à la communauté scientifique de la Région que nous avons travaillé ensemble toujours dans la bonne humeur et dans l'enthousiasme. Malgré ses 28 ans, Biotechnocentre a encore un bel avenir car il y a toujours beaucoup à faire pour entretenir l'émulation scientifique. Je serai au rendez-vous auprès de notre prochain président. Merci aussi à vous, tous les membres de biotechnocentre, de votre confiance dans nos actions : ce colloque est avant tout le vôtre et se fait votre tribune. Alors je vous souhaite à toutes et tous un excellent moment scientifique dans la convivialité et l'échange.

Bien à vous,
Nathalie GUIVARC'H
Présidente de Biotechnocentre

28e Colloque de Biotechnocentre
Domaine de Seillac, 15 et 16 Octobre 2015

JEUDI 15 Octobre 2015

8 h 50 — **OUVERTURE DU COLLOQUE, Nathalie GUIVARC'H**

SESSION 1

Modérateur Bertrand CASTAING

9h00 - 9h40 — **Muriel GONDRY (LTMB, CEA, Saclay)**
Voies de biosynthèse des peptides non ribosomaux : vers la production de nouvelles molécules bioactives

9h40 - 10h10 — **Eric REITER (BIOS, INRA-Tours)**
Des anticorps pour contrôler l'activité des récepteurs couplés aux protéines G.

10h10 - 10h 40 — **Steeve THANY (LBLGC, Université d'Orléans)**
Rôle du calcium et des voies calcium dépendantes dans la modulation des récepteurs nicotiniques neuronaux des insectes

10h40 - 11h — **PAUSE CAFE**

SESSION 2

ED SSBCV - Modérateur Philippe ROINGEARD

11h - 11h15 — **Colette BASTIE (UMR Université de Tours- CNRS GICC Eq 2 /CBM)**
Microenvironnement des cellules souches hématopoïétiques en condition oxydative contrôlée

11h15 - 11h30 — **Hélène CUBEROS (UMR INSERM-Université de Tours U930 Eq 2 /CBM)**
LIMK2-1, a primate-specific isoform of LIMK2 associated with intellectual disability, is involved in actin dynamics independently of cofilin phosphorylation

11h30 - 11h45 — **Jérémie POTTIER (UMR Université de Tours- CNRS GICC Eq 1)**
Analyse des variants Fc des anticorps thérapeutiques décrits dans les brevets

11h45 - 12h15 — **ASSEMBLEE GENERALE**
12h15- 14h00 — **Photo du groupe et REPAS**

SESSION 3

Modérateur Nathalie GUIVARC'H

14h00 - 14h40 — **Azeddine DRIOUICH (Glyco-MEV, Université de Rouen)**
Immunité végétale: rôle des cellules bordantes dans la défense de la racine

14h40 - 15h10 — **Claire ELFAKIR (ICOA, Université d'Orléans)**
Valorisation de plantes aromatiques et médicinales du Maroc
Contrat Région Centre, projet ValPAMMet (2011)

15h10 - 15h40 — **Arnaud LANOUE (BBV, Université de Tours)**
Les polyphénols de la vigne et leur valorisation : composition, variation et activités biologiques
Contrat Région Centre, projet ACTISARM (2011)

15h40 - 16h — **Laurent MOUSSEAU (Société Galenus Regeneratio)**
Présentation de l'entreprise

16h-16h30 — **PAUSE CAFE**

SESSION 4

ED SSBCV - Modérateurs Thierry MOREAU et Sophie TESSERAUD

16h30 - 16h45 — **Dimitri DAUDU (BBV, Université de Tours)**
Dynamics of the five CK receptors in apple tree challenged with pathogens

16h45 - 17h — **Hui ZHANG (IRBI, Université de Tours)**
Impact d'un insecte mineur de feuille sur la balance phytohormonale de sa plante hôte : mécanismes et conséquences

17h- 17h15 — **Mélanie FAURE (UMR INRA-Université de Tours- CNRS-IFCE PRC)**
Conséquences d'une exposition à la metformine sur la fertilité et la fonction testiculaire chez la souris.

17h 15– 19h — **Session POSTER**
REPAS ET SOIREE BIOTECHNOCENTRE

VENDREDI 16 Octobre 2015

SESSION 5
8h30 - 9h10 — **Modérateur Luigi AGROFOGLIO**
Nadia PATINO (Institut de chimie de Nice, Université-CNRS Nice)
Elucidation des relations Structure-Activité pour une série de Ligands de l'ARN

9h10 - 09h40
Martine BRAIBANT (UMR Inserm-Université de Tours, U966)
Les perspectives prophylactiques et thérapeutiques des anticorps neutralisants face à la diversité et l'évolution du VIH

9 h 40 - 10h10
Stéphane PETOUD (CBM – Université d'Orléans)
Agents d'imagerie optique à base de lanthanide émettant dans le proche-infrarouge pour la détection de canaux potassiques. Contrat Région Centre, projet Multiplex (2011)

Modérateur Norbert BROMET

10h10 -10h30
Fabrice TROVERO (société Key-Obs)
Effet placebo et neurosciences

10h30 -10h45 — **PAUSE CAFE**

ED SSBVC - Modérateurs Florian GUILLOU et Hélène BENEDETTI

SESSION 6
10h45 – 11h
Sophie LAINE (CBM, CNRS)
Agents de contraste IRM potentiels pour la détection de l'activité enzymatique

11h – 11h15
Amandine SERRANO (CBM, CNRS)
Expression de GALIG, gène inducteur de la mort cellulaire, dans des cellules normales et issues de leucémie aigüe myéloïde

11h15 - 11h30
Flora REVERCHON (UMR Université de Tours-CNRS, INEM)
IL-33 receptor ST2 is essential for experimental cerebral malaria development

Modérateur Christian ANDRES

11h30 - 12h00
Christian MAGNET (Société Cebiphar)
Présentation de l'entreprise

12h00 - 13h45 — **REPAS**

Modérateur Luigi AGROFOGLIO

SESSION 7
13h45 -14h25
Anne- Geneviève MARCELIN (CHU, Pitié-Salpétrière Paris)
Les anti-rétroviraux : passés et à venir

ED SSBCV - Modérateurs Alain GOUDEAU et Isabelle VIRLOGEUX-PAYANT

SESSION 8
15h05 – 15h20
Elise COURTOT (UMR INRA – Université de Tours, ISP)
Functional characterization of a novel class of morantel-sensitive acetylcholine receptors in nematodes

15h20 - 15h35
Espérance MOINE (UMR INRA – Université de Tours , ISP)
Conception, synthèse et évaluation de nouveaux inhibiteurs de TgCDPK1 à visée anti-toxoplasmique

15h35 -15h50
Mohamed ZORGANI (UMR INRA –Université de Tours , ISP)
A Group B Streptococcus small RNA Preserves Cell Integrity and Confers Resistance to a Cationic Antimicrobial Peptide

15h50 – 16h15 — **PAUSE CAFE**

Modérateur Christian ANDRES

CONFERENCE
16h15 - 16h55
Valérie LABAS (INRA, Nouzilly)
Phénotypage cellulaire et imagerie tissulaire pour la découverte de nouveaux marqueurs : deux approches originales au service de la protéomique et de la lipidomique

17h — **CLOTURE et REMISE DES PRIX**

« Cellules dendritiques, immuno-modulation et Greffes » (CDG, EA4245)

L'équipe d'Accueil « Cellules Dendritiques, Immuno-modulation et Greffes » (CDIG, EA4245) compte 17 membres permanents (enseignants-chercheurs et personnel technique) et 8 doctorants. Ce laboratoire est situé dans les locaux du bâtiment Vialle sur le campus Tonnellé à l'UFR de Médecine de l'Université François-Rabelais de Tours. L'équipe CDIG fait partie des structures d'accueil de l'école Doctorale 549 Santé, Sciences Biologiques, Chimie du vivant (SSBCV).

Site web de l'équipe : *http://www.cdg.univ-tours.fr/*

Cette équipe est issue d'une équipe émergente créée en 2004 (JE 4248) par l'association d'enseignant-chercheurs des UFR de Médecine et de Pharmacie et devenue Equipe d'Accueil (EA) en 2008. L'équipe s'est constituée sur la thématique de l'immuno-modulation et du rôle des cellules dendritiques dans la greffe d'organe. Son activité scientifique est appuyée sur les activités cliniques des Départements d'Immunologie Clinique, de Transplantation Rénale, d'Allergologie et de Cardiologie. Un intérêt commun pour les propriétés exceptionnelles des cellules dendritiques humaines (DCs) et l'immunologie de la greffe ont fait se rencontrer les deux créateurs de l'EA, le ***Pr. Lebranchu***, chef du Service d'Immunologie Clinique, UFR de Pharmacie et UFR de Médecine et le ***Dr F. Velge-Roussel***, UFR de Pharmacie.

Cet intérêt pour l'immunologie se retrouve également dans toutes les activités d'enseignement où l'EA est impliquée tant en UFR de Médecine qu'en UFR de Sciences et Techniques au travers des DIU de Transplantation et celui de Biothérapie, du DESC d'Allergologie et des enseignements de L3, M1 et M2R. L'équipe est aussi un membre actif du Master 2 national, M2R « Relation Hôte-Greffon » qui associe les Universités de Franche-Comté, de Paris VI et de Tours et forme tous les cliniciens des Service de transplantation en France. Dans cet esprit, l'EA accueille de nombreux stagiaires venant de tous horizons, IUT, BTS, stages de L3 ou M1 de médecins et de scientifiques qui font là une première expérience de formation à la recherche.

Dès la création de l'EA en 2004, l'établissement Français du sang Centre Atlantique (EFS-CA), largement partie prenante du Service clinique de Transplantation rénale au travers du département HLA, s'est impliqué dans les activités scientifiques, intéressé par la démarche de recherche translationnelle de l'EA. Différents projets d'analyse du lien HLA et anticorps anti-HLA ou de différentiation de sous-types de DCs mobilisent conjointement les forces des deux équipes. L'avenir de ces collaborations se trouvera renforcé par la signature imminente d'une convention de recherche permettant l'encadrement conjoint d'étudiants.

L'équipe s'est renforcée avec l'arrivée des cardiologues en 2012 (***Pr. D. Angoulvant, Pr. D. Babuty***) qui ont apporté des compétences spécifiques en Ischémie/reperfusion dans l'infarctus et la greffe cardiaque. Cette ouverture thématique nous a permis de nous rapprocher de l'UMR U1082 de Poitiers avec laquelle nous travaillons déjà sur des projets de recherche cliniques régionaux et nationaux. La transplantation d'organe a été choisie comme thématique d'excellence par le CHU de Tours et l'axe Tours-Poitiers a servi de base à un projet plus ambitieux de FHU qui regroupe les CHU de Tours, Poitiers et Limoges ainsi que les équipes de recherche associées à la thématique. Ce FHU permettra de structurer le soin, l'enseignement et la recherche des équipes reliés aux services de transplantation dans cet aire géographique.

L'intérêt médical majeur suscité ces dernières années par l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement de nombreuses maladies incite à prendre conscience des défis scientifiques, médicaux et économiques. L'ambition du laboratoire d'excellence ***MAbImprove*** se résume en quelques mots : « de meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés ». L'EA se devait de participer au développement de nouveaux anticorps. Plusieurs projets sont menés dans ce sens dans la recherche clinique sur l'utilisation des anticorps existants. De plus, dans une approche plus fondamentale, nous avons recherché la possibilité de cibler les DCs humaines in situ et de moduler leurs compétences dans le cadre de la greffe d'organe. L'EA participe également à l'animation scientifique du LabEx au travers du Dr F. Velge-Roussel, une des co-animateurs de la KQ1 « Comment l'activité de la cible peut être modulée par l'interaction avec l'anticorps ?» La dynamique du labEx nous donne l'opportunité de nombreuses collaborations avec les laboratoires tourangeaux comme ceux de l'INRA (BIOS, ISP082), les montpelliérains (co-acteurs du LabEx), ainsi que l'industrie (Dendritics, Lyon). L'immuno-modulation concerne aussi des domaines comme l'allergie où des thérapies nouvelles sont nécessaires. L'EA collabore avec l'industrie (Galenus) pour développer des outils de diagnostic dans le cadre d'un projet régional obtenu en 2015 (***Dr C. Hoarau***).

Dans la greffe d'organe, l'immunosuppression conduit les patients à être plus sensibles aux infections qui sont des éléments importants de l'immunité des patients, en particulier le cytomégalovirus (Noble et al. 2015). L'EA est intégrée dans la fédération de recherche FéRI, soutenue par la région Centre Val de Loire, qui fédère l'activité de plus de 300 chercheurs dans les domaines de la recherche dans les maladies infectieuses au travers d'innovations diagnostiques et thérapeutiques.

L'EA est soutenue par des collectivités territoriales comme le Conseil Général d'Indre-et-Loire, la Région Centre-Val de Loire, l'Agence de Biomédecine, l'Industrie (Dendritics, Galénus, Blédina, Roche, Astellas, Wyeth…) et des associations (Vaincre la mucoviscidose, Société Française de Cardiologie, LabEx MAbImprove,…). Nos thèmes de recherche s'inscrivent dans un des 3 axes émergents reconnus par le CHRU de Tours et dans le Cluster « Infection et Immunothérapie » soutenu par la Région Centre. Finalement, l'EA 4245 peut être considérée comme une actrice reconnue du paysage scientifique de l'Université, impliquée dans la dynamique socio-économique de la région Centre-Val de Loire ainsi que dans celle du territoire national.

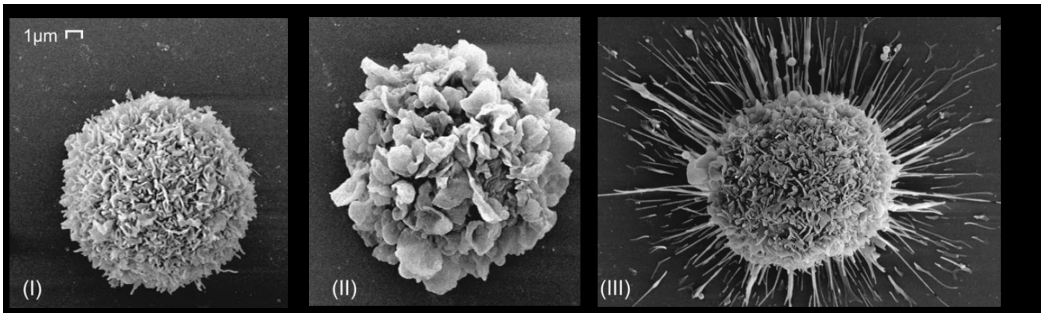
Résumé de la thématique de recherche

La modulation positive ou négative de la réponse immune est un objectif poursuivi par de nombreuses équipes aussi bien en cancérologie, en infectiologie qu'en transplantation. L'équipe EA 4245 travaille actuellement sur les possibilités de moduler négativement cette réponse immune dans le cadre de la greffe d'organe en ciblant les cellules dendritiques (DCs). Les DCs sont le pilier de la réponse immunitaire, et sont fortement impliquées dans le rejet de greffe. Cette modulation aurait ainsi pour objectif d'éduquer les DCs du patient receveur pour qu'elles induisent la tolérance immune du greffon par le système immunitaire. Cela permettrait alors de réduire considérablement l'utilisation des médicaments immunosuppresseurs qui présentent parfois des effets secondaires notables. Dans la greffe rénale, l'EA étudie les biomarqueurs immunologiques de suivi de greffe rénale afin d'en améliorer la survie. Enfin, elle s'intéresse aussi aux conséquences immunologiques de l'ischémie reperfusion dans l'infarctus ou la greffe cardiaque.

La recherche de l'EA est organisée autour de trois axes.

Axe 1 - Cellules dendritiques et régulation de la réponse Immune

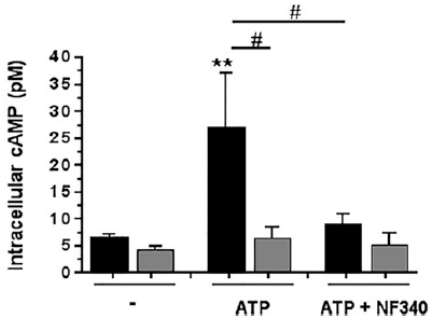
Physiologie immunologique des cellules dendritiques humaines



Analysis of DC morphology. Scanning electron microscopy analysis of monocyte-derived DCs. *Lagaraine and al. (2005)*

Images de microscopie électronique à balayage des cellules dendritiques humaines
(I), traitées par TNF-α (II), par TNF-α + MPA (III).
Extrait de Lagaraine et al., Int. Immunol. 2005. 17(4) : 351-63.

Chez l'homme, nous avons démontré que les événements ioniques principalement calciques, sont associés à la maturation des cellules dendritiques humaines (DC). Des canaux CRAC (Calcium-Released Activated-Channels) contrôlent la maturation et l'activation (sécrétion de cytokines) des DCs humaine (Felix et al., 2013) alors que certains canaux potassiques sembleraient contrôler sa migration (Crottes et al., 2015). Ces travaux sont le fruit des collaborations que l'EA avec d'autres équipes du campus Tonnellé comme l'U1069 « N2C ». Cette étude du rôle des canaux ioniques s'est prolongée dans l'étude de leur rôle dans les conditions d'ischémie-reperfusion. Nous avons montré que les canaux purinergiques comme P2Y11 joue un rôle régulateur de l'inflammation dans un modèle de culture des DCs hypoxiques (Chadet et al., JI 2015). L'étude du rôle des canaux ioniques demandait la mise en place d'une approche plus globale et impliquant différentes compétences. C'est la raison pour laquelle nous sommes allés chercher ces compétences au niveau Européen en soumettant un projet COST. L'Action COST « IONCHAN-IMMUNRESPON » BM1406 (ION CHANnels and IMMUNe RESPONse toward a global understanding of immune cell physiology and for new therapeutic approaches) a été sélectionnée en novembre 2014 pour une durée de 4 ans. Elle est portée par l'EA 4245 (F. Velge-Roussel) et l'UMR INSERM 1069 (C. Vandier, S. Roger). Le COST est une action inter-gouvernementale financée par Horizon 2020, le programme européen pour la recherche et l'innovation. Le projet, qui regroupe 72 partenaires dans 23 pays, porte sur le ciblage des canaux ioniques dans le diagnostic et la thérapie des maladies immunes, auto-immunes et inflammatoires. En caractérisant ces canaux ioniques et en étudiant leurs rôles dans les cellules immunes impliquées dans ces pathologies, nous espérons pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques innovantes pour le traitement de ces maladies.



Dosage de l'AMPc dans les DCs *contrôles (gris) ou hypoxiques (noir) en présence de NF340 (inhibiteur de P2Y11) (Chadet et al., J. Immunol. 2015).*

Ischémie-reperfusion

Au sein de l'EA4245, l'équipe Ischémie Reperfusion travaille sur les voies de signalisation mises en jeu par le phénomène d'ischémie reperfusion inhérent à la transplantation des organes solides. Une fois l'organe prélevé chez le donneur (cœur, rein, foie), celui-ci est soumis à une ischémie plus ou moins prolongée avant d'être implanté dans l'organisme du receveur. Après réalisation des sutures vasculaires, l'organe est à nouveau perfusé. Si l'ischémie entraine des lésions liées au manque de substrats énergétiques (oxygène, nutriments), la reperfusion est également pourvoyeuse de lésions tissulaires. Ces lésions qui sont en partie liées à des phénomènes inflammatoires favorisent le rejet ultérieur du greffon. De nombreuses stratégies sont explorées pour limiter les lésions d'ischémie reperfusion afin de protéger le greffon et d'améliorer le pronostic du patient greffé.

Notre équipe s'intéresse plus précisément à la signalisation inflammatoire dans le cadre du modèle de danger et à son impact sur la réponse des cellules dendritiques au cours du phénomène d'ischémie reperfusion. Utilisant des modèles *in vitro* d'hypoxie ré-oxygénation (cultures cellulaires, co-cultures), et *in vivo* (transplantation cardiaque hétérotopique chez la souris) nous étudions le rôle de la signalisation purinergique sur la réponse immuno-inflammatoire impliquant les cellules dendritiques et les cellules cardiaques. Nos travaux se trouvent à l'interface entre la physiologie et l'immunologie et sont ainsi propices à de nombreuses collaborations nationales et internationales. L'équipe rassemble 3 enseignants chercheurs (2 PUPH, 1 MCUPH), 4 doctorants et 2 Master 2. Elle travaille en étroite collaboration avec les autres équipes du laboratoire partageant les modèles et les expertises.

Station d'hypoxie

Modulation de l'allergie

Les allergies alimentaires peuvent conduire à des réactions mortelles. Leur traitement consiste le plus

souvent à exclure l'aliment en cause. Actuellement, les outils de diagnostic ne permettent d'identifier que les 5 principaux allergènes alors que plusieurs centaines de protéines de l'œuf ont été récemment identifiées dans les parties comestibles de l'œuf. Afin d'améliorer la prise en charge des patients, il est indispensable de développer de nouveaux outils en produisant des kits de diagnostic et de dosage. L'EA s'est associée avec le CHRU (UTA CHRU Tours), l'industrie (société Galenus Regeneratio implantée en Région Centre), l'INRA (UR83) pour un projet qui a pour objectif la commercialisation et la distribution de nouveaux outils de diagnostic. L'identification de nouveaux composants allergéniques de l'œuf débouchera sur leur utilisation comme biomédicaments pour le traitement des allergies alimentaires à l'œuf.

Axe 2 - Biomarqueurs en transplantation

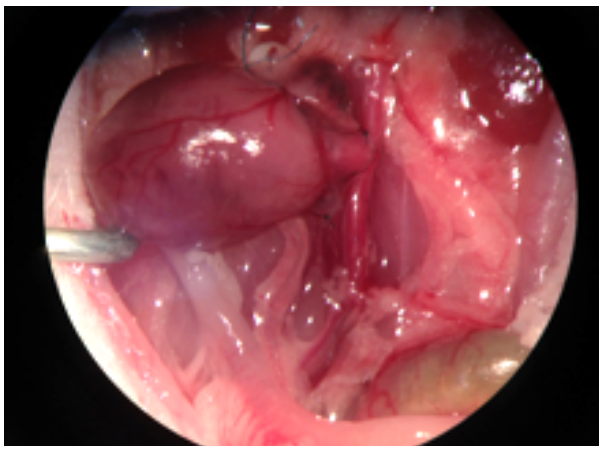
Le deuxième axe porté par les ***Dr. C. Barin-Le-Guellec, Pr. JM Halimi, C. Baron et Dr. P. Gatault*** s'intéresse aux biomarqueurs prédictifs du devenir clinique après transplantation rénale et s'inscrit dans le cadre de coopérations au sein du CHU de Tours et tout à la fois internationales.

Malgré d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il persiste encore de nombreux facteurs qui induisent un échec précoce ou tardif de la greffe parmi lesquels l'ischémie/reperfusion, le rejet, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les infections, etc. Les traitements communément utilisés en transplantation d'organe augmentent le risque de survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires et sont donc responsables d'une morbi-mortalité significative chez les patients greffés. La découverte de biomarqueurs prédictifs fiables de la pathologie du greffon ou des effets indésirables du traitement pourrait réduire ces risques en permettant d'ajuster les traitements immunosuppresseurs chez chaque patient.

Les biomarqueurs les plus utilisés en transplantation rénale pour analyser ce statut sont la mesure de la créatinine plasmatique, la biopsie du greffon, la mesure des taux sanguins d'immunosuppresseurs et la recherche d'anticorps anti-HLA. Ces biomarqueurs ne se modifient que tardivement par rapport aux événements biologiques initiateurs, à un moment où bien souvent les processus pathologiques sont peu réversibles. Actuellement, la découverte histologique de lésions glomérulaires de rejet chronique sur une biopsie rénale est peu accessible à une action thérapeutique. À l'inverse, certains patients ont développé une tolérance opérationnelle de leur greffon et pourraient bénéficier d'un allégement voire d'un arrêt des traitements immunosuppresseurs.

La mise à disposition de nouvelles méthodes d'évaluation de la fonction du greffon est un objectif important pour améliorer le monitoring des patients. Les approches non ciblées, basées sur des méthodes en « omics », ont montré leur intérêt pour mettre en évidence les perturbations induites par une situation physiopathologique donnée. L'approche métabolomique vise à caractériser les relations entre le métabolome urinaire et le devenir du greffon. Elle consiste en l'analyse simultanée de très nombreux métabolites contenus dans les urines, suivie de la comparaison des profils entre différentes situations. Ces travaux initiés en 2011, ont déjà donné lieu à des publications (Diémé et al., 2014, Muhrez et al., 2015) et sont poursuivi dans le cadre d'une thèse encadrée par le Dr C. Barin-LeGuellec.

Récemment, nous avons élargi le champ de cet axe de notre projet grâce à la création d'un consortium international pour l'étude des polymorphismes génétiques en transplantation rénale incluant 8 centres de transplantation rénale. Nous avons montré l'association entre la survenue du diabète post-transplantation et le SNP du gène TCF7L2 grâce à une approche « gène candidat » (Ghisdal et al., 2009)



Transplantation cardiaque hétérotopique chez la souris

en collaboration avec le Dr Daniel Abramowicz et Marc Abramowicz généticien à Bruxelles. Nous disposons dans le cadre de ce consortium d'environ 5000 échantillons d'ADN de patients transplantés rénaux afin de mener des études de polymorphisme génétique.

Actuellement, aucune étude pangénomique n'a été rapportée dans le champ de la greffe rénale. Nous avons récemment débuté les travaux de deux études d'association pangénomique entre 500.000 SNP et le risque de rejet cellulaire aigu d'une part, de formation d'anticorps anti-HLA d'autre part. Les anticorps anti-HLA présents chez certains patients après la greffe sont fortement associés au risque de perte de greffon (Gatault et al., 2013).

Axe 3 - Stratégies immunosuppressives en transplantation

Les deux contraintes majeures en transplantation rénale sont d'une part, éviter les épisodes de rejet aigu du greffon; d'autre part, limiter aux mieux les nombreux effets secondaires des drogues immunosuppressives. Dans cet axe, les immunosuppresseurs sont étudiés dans leurs impacts sur les patients recherchant l'équilibre entre la préservation du greffon et leur moindre toxicité. Nous avons mis en évidence l'intérêt clinique d'un remplacement des inhibiteurs de calcineurine par un inhibiteur de mTor dès le troisième mois après la greffe. Il est important de tester de nouvelles stratégies de conversion à la fois plus précoces et plus progressives. Sur cette thématique, les cliniciens des services de transplantation Rénale (***Pr. M. Büchler***) et de Néphrologie (***Pr J.-M. Halimi, Dr Ph. Gatault***) collaborent dans des travaux de recherche clinique.

Les approches méthodologiques

L'EA possède un plateau technique instrumental et le savoir-faire nécessaire pour l'induction de cellules primaires et la caractérisation de ces cellules en culture comme un cytomètre en flux (BD Canto), un analyseur d'image «Image Streamer Amnis » pour étudier les voies de transduction du signal à l'échelle de la cellule. L'équipe dispose également l'expertise et les matériels pour analyser cette transduction par les voies de la biochimie (Imageur Pixi). Afin de disposer des modèles *in vivo* pertinents pour l'étude de l'immunité de greffe, l'EA a développé des modèles de greffes cardiaques et de greffes de peau chez la souris grâce aux compétences des chirurgiens cardiaques et vasculaires. Ces compétences vont nous permettre de développer nos questionnements jusqu'aux aspects fonctionnels.

La plateforme « B Cell Ressources » (BCR) a pour objectif de produire, à partir d'échantillons sanguins provenant de patients, des anticorps monoclonaux entièrement humain, utilisables notamment dans le domaine du diagnostic biologique de pathologies humaines auto-immunes, allergiques, néoplasiques ou les rejets de greffes. Rattachée à l'EA4245, la plateforme BCR est localisée au niveau de l'UFR de Médecine et dispose d'équipements permettant d'isoler des clones de lymphocytes B producteurs d'anticorps. La technique permet d'immortaliser jusqu'à 20% des lymphocytes B des patients, ce qui est considérable (seulement 1% avec une immortalisation EBV classique), et d'isoler des anticorps monoclonaux provenant d'une très faible fraction du répertoire B, comme des IgG ou même des IgE. La plateforme BCR repose sur un axe de recherche permettant une interface originale entre académique et industriels pour le diagnostic en pathologies humaines.

(Crédits Photos Microscopie Électronique UFR Médecine, FVR, EA4245)

Contact : Dr Florence Velge-Roussel, Directrice
velge@univ-tours.fr

Biotechnocentre met à l'honneur la dynamique scientifique en Région Centre

Biotechnocentre, réseau de chercheurs académiques et industriels des domaines de la biologie et de la chimie du vivant de la Région Centre, inaugure une nouvelle formule de rencontres : des journées thématiques pour des mises au point sur les atouts scientifiques de la Région.

Le 26 juin dernier, grâce à un soutien de la Région Centre-Val de Loire, le Réseau Thématique de Recherche Biotechnocentre a accueilli 75 chercheurs académiques et industriels et étudiants, pour faire un point sur « les approches métabolomiques en Région Centre-Val de Loire». Cette réunion organisée dans le magnifique château de Beaulieu à Joué-les-Tours a permis de présenter les équipements mis à disposition de la communauté scientifique et les projets développés dans ce domaine en Région. Ces technologies permettent d'identifier et de localiser dans des systèmes vivants complexes (organes, cellules ou fluides) l'ensemble de toutes les molécules présentes. Ainsi, par exemple, la comparaison du contenu métabolique d'un organe sain avec un organe malade peut révéler certains biomarqueurs engageant alors les chercheurs vers de nouvelles pistes de médicaments. Après une ouverture par la présidente du réseau qui a rappelé l'importance de réunir les chercheurs des mondes académiques et industriels sur des thématiques de recherche commune afin de favoriser les échanges et la création de nouvelles collaborations scientifiques, la parole a été donnée aux chercheurs de l'INRA de Nouzilly, du CNRS d'Orléans et des Universités d'Orléans et de Tours pour présenter les plateformes de spectrométrie de masse et de RMN (résonnance magnétique nucléaire) et quelques projets aux résultats plus que prometteurs. Après déjeuner, ce sont les industriels Allice, Bertin Pharma, Servier et Bruker implantés en Région qui ont pris la parole pour présenter leurs projets en cours basés sur ces approches métabolomiques. Alors même que se clôturait la journée, de nombreux rendez-vous entre les participants étaient pris, gageant de futures collaborations que nous souhaitons fructueuses. La journée a été trop courte pour faire le tour de toutes les questions, Biotechnocentre invite donc les chercheurs et industriels intéressés par les projets de recherche menés en Région Centre dans le domaine du vivant à participer au colloque de Biotechnocentre les 15 et 16 octobre prochain.

© GERMAIN Photo

Instants choisis de la journée

Créations de nouveaux Groupes de Recherche à l'initiative des chercheurs de la Région

GDR3711 CNRS « COSM'ACTIFS » : Bioactifs et Cosmétique

*Le groupement de recherche, **GDR Cosm'actifs**, fédère actuellement 48 équipes de recherche académique réparties sur l'ensemble du territoire français. Sa mission principale est de **favoriser l'avancée des connaissances** dans des thématiques cosmétiques en lien avec **les soins de la peau du visage et du corps**, pour des propriétés diverses (hydratante, raffermissante, amincissante, dépigmentante, antitaches antirides, anti-âge, protection solaire, peaux grasses, soin du cheveu…). Il est soutenu par le CNRS pour la période 2015-2018 et se rattache à l'Institut National de Chimie (INC, section 16) ainsi qu'à l'Institut National des Sciences Biologiques (INSB, sections 20 et 28).*

Le périmètre scientifique du **GDR Cosm'actifs** a été défini pour répondre plus particulièrement aux défis scientifiques suivants: l'innovation en actifs et ingrédients sur la base d'une valorisation durable de la biodiversité ; l'innovation en formulation et vectorisation, l'innovation en nouveaux outils biologiques et technologiques **au service d'une meilleure connaissance de la peau saine**. Ses principaux objectifs sont les suivants :

1. Fédérer au-delà des clivages institutionnels, l'ensemble des chercheurs de tous instituts de recherche impliqués dans des recherches relevant du domaine des cosmétiques,

2. donner de la visibilité à cette communauté de recherche académique pour être identifié comme le potentiel de recherche académique en lien avec le pôle de compétitivité Cosmetic Valley,

3. être un interlocuteur privilégié pour les questions politiques et sociétales relevant du domaine des Cosmétiques,

4. promouvoir l'émergence de projets de recherche pluridisciplinaires aux échelles nationale et européenne en mettant en place une stratégie de recherche et de partenariat.

Le GDR est décliné en 4 axes de recherche identifiés qui sont en très fortes interactions.

Axe 1 : Sourcing : Bioactifs/ingrédients

Verrous déjà identifiés :

- Valoriser la biomasse végétale ; minimiser l'impact environnemental; maintien de la biodiversité

- Développer de **nouvelles technologies vertes et innovantes** pour la production d'extraits et/ou l'extraction de molécules d'origine végétale. Solvants verts (huiles végétales, CO2, eau subcritique)

- Développer de **nouveaux outils couplés séparation/identification** pour caractériser les extraits et/ou les molécules extraites;

- Développer de **nouvelles voies d'accès éco-responsables aux composés d'intérêt** pour pallier les faibles teneurs en ressources naturelles (hémisynthèse et biotechnologies blanches, vertes)

- Catalyseurs métalliques issus de plantes métallophytes, phytoremédiations

Contraintes : Stricte application des **normes REACH** et Respect du **protocole de NAGOYA**

Axe 2 : Formulation et Vectorisation

Verrous déjà identifiés :

- **Nouvelles formulations** avec efficacité et qualités organoleptiques accrues

- **Nouveaux conservateurs, stabilisants et agents de texture** naturels ou bio-sourcés

- **Emulsion sans tensioactif** (préparation par ultra-sonication, émulsions Pickering…)

- **Procédés innovants pour formulation/caractérisation** : (microfluidique, sonication (vide supra)

- **Encapsulation-vectorisation** (vésicules ioniques, polymersomes, nanomatériaux hybrides…)

Verrous « Emergents » :

Alternative aux émulsions conventionnelles (utilisation d'hydrotropes, émulsions sèches…)

Contraintes : Règlement Européen cosmétique 1223/2009 pour la mise sur le marché des produits cosmétiques, des matières premières et des emballages.

Axe 3 : Cibles et modèles biologiques

Verrous déjà identifiés :

- Développer des **méthodes alternatives** à l'expérimentation animale

- Développer des **nouveaux modèles biologiques** plus proches de la physiologie de la peau humaine

- Développer les **connaissances fondamentales** sur la biologie de la peau nécessaires pour élaborer de nouvelles stratégies en dermocosmétique, glycobiologie cutanée (actifs, vectorisation, ciblages…)

- **Améliorer les techniques d'imagerie** pour évaluer l'efficacité des actifs directement sur la peau

Verrous « Emergents » :

- **Identifier de nouvelles cibles biologiques** (régulation de pigmentation, passage barrière cutanée…)

- **Développer des moyens de calcul pour prédire** le comportement cellulaire, la pénétration d'actifs

Contraintes : Règlement Européen cosmétique 1223/2009

Axe 4 : Innocuité et Conservation

Verrous déjà identifiés :

- **Innocuité** des bioactifs, des ingrédients et des formulations

- **Influence des formules sur le microenvironnement cutané**

- **Stabilité et conservation des formulations**

- **Interactions contenu/contenant** dans le packaging

- **Interactions formulation/microbiote** cutané

- **Communication microbiote/peau**

Verrous « Emergents » :

- Identification des **germes cutanés métaboliquement actifs**

- **Influence des polluants sur la microflore cutanée et effet protecteur d'actifs**

- **Détection de contaminants viraux** dans le produit fini ne contenant pas de conservateurs

- **Méthodes d'évaluation haut-débit** *in vitro* de la sensibilité cutanée

C'est sur la base de ces 4 problématiques de recherche en très fortes interactions que le **GDR Cosm'actifs** se propose de promouvoir, d'une part, l'émergence de collaborations pluridisciplinaires aux échelles nationale et européenne entre chercheurs, industriels et organismes de R&D et, d'autre part, de contribuer au développement de l'innovation avec les industriels de la filière parfumerie-cosmétique.

Pr Claire ELFAKIR

Directrice du GDR 3711 Cosm'actifs Université d'Orléans, CNRS, ICOA, UMR 7311

claire.elfakir@univ-orleans.fr

Site web : www.cosmactifs.cnrs.fr

Pr Richard DANIELLOU

Directeur du GDR 3711 Cosm'actifs
Université d'Orléans, CNRS, ICOA, UMR 7311

richard.daniellou@univ-orleans.fr

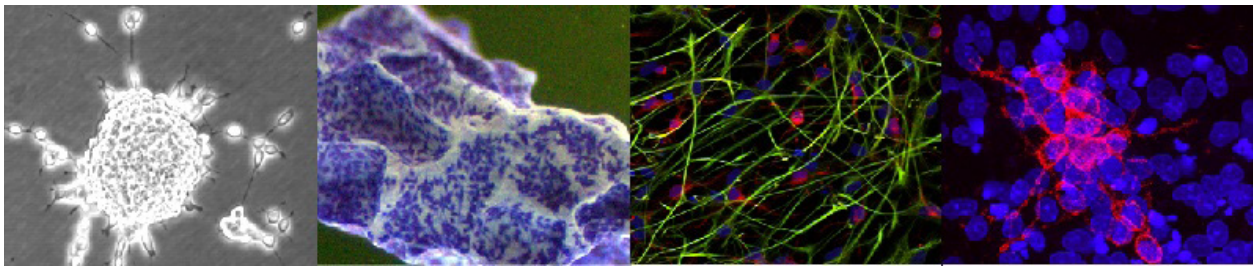
GDR3697 CNRS « MICRONIT » : Microenvironnement des Niches Tumorales

Placé sous la direction du Professeur Olivier Hérault (Université François Rabelais, CHU de Tours), la finalité de MicroNiT est de mettre en contact des chercheurs directement impliqués dans la thématique de la niche tumorale avec des chercheurs d'autres horizons qui viendront renforcer des thématiques existantes ou apporter des thématiques nouvelles non encore abordées dans la niche tumorale, ainsi qu'avec des médecins et des professionnels pharmaceutiques. Le but à terme est de générer de nouveaux ciblages thérapeutiques dans des modèles précliniques et de pouvoir, par la suite, s'en servir comme bases d'essais cliniques.

Depuis des dizaines d'années, les stratégies thérapeutiques anti-tumorales (chimiothérapies notamment) ciblent principalement les cellules tumorales. Malgré une efficacité certaine, les rechutes après traitement sont fréquentes et il n'est plus à démontrer que la progression tumorale est un processus multigénique et multi-étape qui dépend très largement d'influences diverses exercées par le microenvironnement tumoral. Renforcé par la découverte des cellules souches cancéreuses, initialement dans les leucémies aiguës puis dans un très grand nombre de types tumoraux, le ciblage exclusif des cellules tumorales reste très insuffisant. Il se développe actuellement au niveau international un certain nombre d'approches pour cibler spécifiquement les diverses cellules et composants du microenvironnement tumoral. Les enjeux médicaux et économiques sont considérables, et la recherche académique française dans le domaine bénéficierait considérablement d'une structuration en réseau pour augmenter sa compétitivité internationale

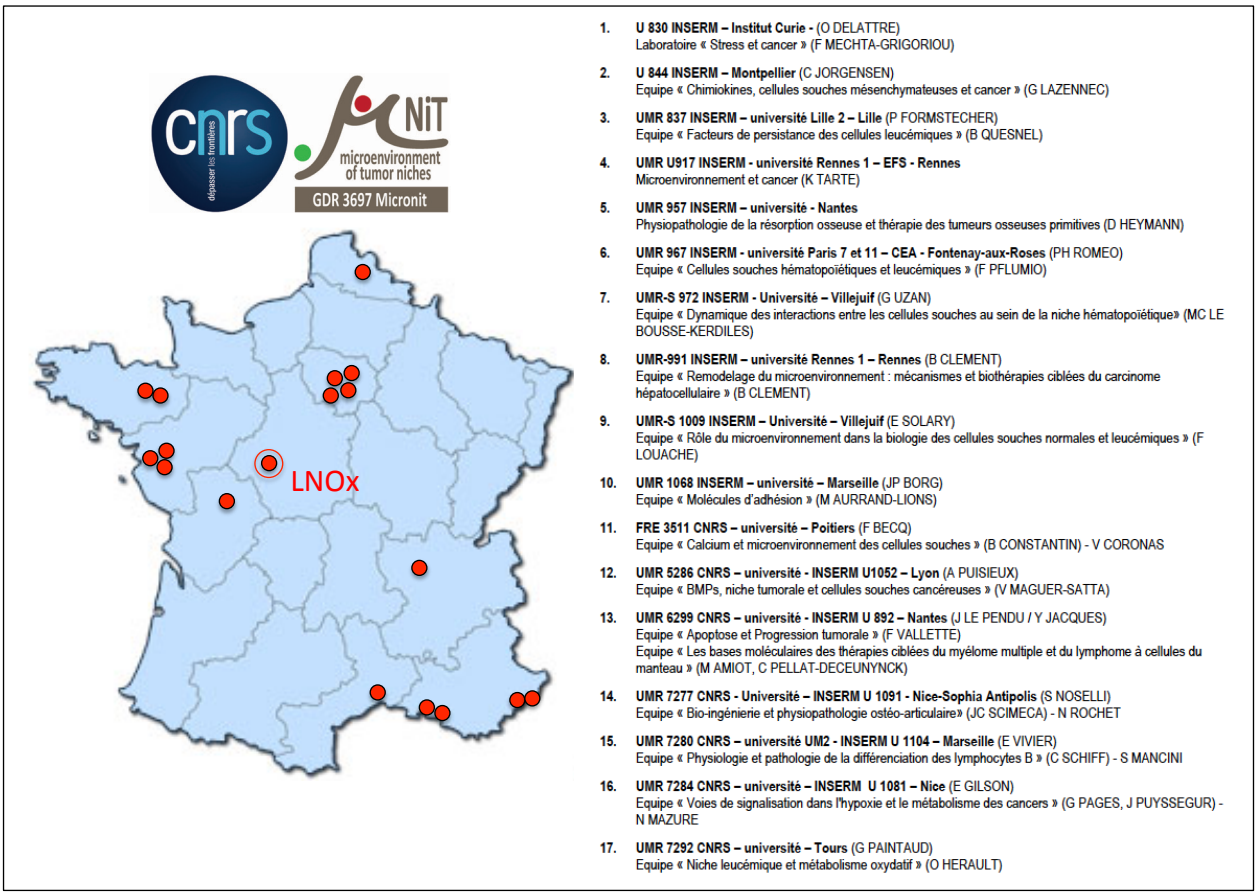
Il est maintenant bien établi que différentes populations de cellules cancéreuses coexistent au sein des tumeurs dont certaines présentent des propriétés semblables à celles de cellules souches et ont donné lieu au concept des « cellules souches cancéreuses » (CSC) ou «cellules initiatrices de tumeurs». Ce concept s'applique également au domaine des hémopathies malignes avec la notion de cellules souches leucémiques (CSL), les premières cellules souches cancéreuses identifiées. Le modèle des CSC/CSL prédit que, malgré l'élimination des cellules cancéreuses « conventionnelles », classiquement très majoritaires, seule l'éradication des CSC/CSL permettra de prévenir la rechute après traitement et d'accéder à une guérison. Ces cellules constituent donc la cible ultime d'une stratégie thérapeutique anti-tumorale. Les caractéristiques biologiques de CSC / CSL, gouvernant notamment leur survie leur chimio-résistance, sont fortement influencées par leur interactions avec le microenvironnement au sein des niches tumorales, le microenvironnement pouvant aussi participer à l'acquisition d'un potentiel souche par les cellules cancéreuses. La caractérisation du microenvironnement tumoral et des interactions entre CSC/CSL est donc un enjeu majeur pour initier de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant le microenvironnement pour chimio-sensibiliser ces cellules cancéreuses.

Grâce à l'expertise et à la mise à disposition d'outils complémentaires des différents acteurs du GRD MicroNiT, nous pouvons initier de nouvelles collaborations pour mieux comprendre le dialogue permanent entre la tumeur, qu'elle soit hématopoïétique ou non, et son environnement. Nous espérons ainsi aborder le défi thérapeutique auquel nous fai-



sons face aujourd'hui en cancérologie en développant de nouvelles approches technologiques, originales et novatrices, basées sur les modifications des caractéristiques de la niche tumorale et notamment sur le ciblage des interactions cellules tumorales et avec leur niche tumorale. La fédération de nos différentes équipes autour d'un GDR favorise la synergie de nos approches et contributions individuelles et permet de développer des projets novateurs et fédérateurs impossibles à conduire au niveau d'une équipe individuelle, renforçant ainsi la compétitivité de la recherche française dans le domaine.

La composition de MicroNiT



1. **U 830 INSERM – Institut Curie -** (O DELATTRE)
   Laboratoire « Stress et cancer » (F MECHTA-GRIGORIOU)
2. **U 844 INSERM – Montpellier** (C JORGENSEN)
   Equipe « Chimiokines, cellules souches mésenchymateuses et cancer » (G LAZENNEC)
3. **UMR 837 INSERM – université Lille 2 – Lille** (P FORMSTECHER)
   Equipe « Facteurs de persistance des cellules leucémiques » (B QUESNEL)
4. **UMR U917 INSERM - université Rennes 1 – EFS - Rennes**
   Microenvironnement et cancer (K TARTE)
5. **UMR 957 INSERM – université - Nantes**
   Physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives (D HEYMANN)
6. **UMR 967 INSERM - université Paris 7 et 11 – CEA - Fontenay-aux-Roses** (PH ROMEO)
   Equipe « Cellules souches hématopoïétiques et leucémiques » (F PFLUMIO)
7. **UMR-S 972 INSERM - Université – Villejuif** (G UZAN)
   Equipe « Dynamique des interactions entre les cellules souches au sein de la niche hématopoïétique» (MC LE BOUSSE-KERDILES)
8. **UMR-991 INSERM – université Rennes 1 – Rennes** (B CLEMENT)
   Equipe « Remodelage du microenvironnement : mécanismes et biothérapies ciblées du carcinome hépatocellulaire » (B CLEMENT)
9. **UMR-S 1009 INSERM – Université – Villejuif** (E SOLARY)
   Equipe « Rôle du microenvironnement dans la biologie des cellules souches normales et leucémiques » (F LOUACHE)
10. **UMR 1068 INSERM – université – Marseille** (JP BORG)
    Equipe « Molécules d'adhésion » (M AURRAND-LIONS)
11. **FRE 3511 CNRS – université – Poitiers** (F BECQ)
    Equipe « Calcium et microenvironnement des cellules souches » (B CONSTANTIN) - V CORONAS
12. **UMR 5286 CNRS – université - INSERM U1052 – Lyon** (A PUISIEUX)
    Equipe « BMPs, niche tumorale et cellules souches cancéreuses » (V MAGUER-SATTA)
13. **UMR 6299 CNRS – université - INSERM U 892 – Nantes** (J LE PENDU / Y JACQUES)
    Equipe « Apoptose et Progression tumorale » (F VALLETTE)
    Equipe « Les bases moléculaires des thérapies ciblées du myélome multiple et du lymphome à cellules du manteau » (M AMIOT, C PELLAT-DECEUNYNCK)
14. **UMR 7277 CNRS - Université – INSERM U 1091 - Nice-Sophia Antipolis** (S NOSELLI)
    Equipe « Bio-ingénierie et physiopathologie ostéo-articulaire» (JC SCIMECA) - N ROCHET
15. **UMR 7280 CNRS – université UM2 - INSERM U 1104 – Marseille** (E VIVIER)
    Equipe « Physiologie et pathologie de la différenciation des lymphocytes B » (C SCHIFF) - S MANCINI
16. **UMR 7284 CNRS – université – INSERM U 1081 – Nice** (E GILSON)
    Equipe « Voies de signalisation dans l'hypoxie et le métabolisme des cancers » (G PAGES, J PUYSSEGUR) - N MAZURE
17. **UMR 7292 CNRS – université – Tours** (G PAINTAUD)
    Equipe « Niche leucémique et métabolisme oxydatif » (O HERAULT)

MicroNiT regroupe dans un réseau de recherche les équipes universitaires, CNRS et INSERM, s'intéressant au microenvironnement des niches tumorales. Le groupement comprend 17 équipes et couvre les principales hémopathies malignes (myélodysplasies, syndromes myéloprolifératifs, leucémies aiguës, lymphomes, myélomes) et de nombreuses tumeurs solides (sarcomes, glioblastomes, hépatocarcinomes, cancers du sein, cancers de la prostate, cancer du rein, cancers de l'ovaire, mélanome). MicroNiT fédère des compétences médicales et des expertises scientifiques et technologiques spécifiques (modélisation, angiogenèse, hypoxie, métabolisme, inflammation, immunité, domiciliation, adhésion, migration, biomécanique, cellules stromales, cellules souches, matrice extra-cellulaire, signalisation, imagerie) pour renforcer la recherche française dans le domaine selon les 3 axes suivants :

- **Axe 1 :** "Structure de la niche : composition et organisation cellulaire et moléculaire"
- **Axe 2 :** "Dynamique de l'interaction microenvironnement / tumeur"
- **Axe 3 :** "Biomarqueurs, ciblage thérapeutique"

Les objectifs de MicroNiT

- Créer une dynamique française sur le domaine en favorisant les échanges et les interactions afin d'établir de nouvelles collaborations et partenariats, de contribuer à la veille scientifique et technologique de chacun des membres et de générer de nouvelles pistes thérapeutiques ciblant le microenvironnement/niche tumoral et ses interactions avec les cellules tumorales, en renforçant la transversalité sur le domaine : de la biologie fondamentale aux études pré-cliniques, voire cliniques (en lien avec les

groupes coopérateurs cliniques)

• Permettre le libre échange des technologies soit par l'échange d'étudiants, de matériel ou l'accès à des plateformes dédiées

• Augmenter la compétitivité des équipes françaises, la visibilité internationale et le potentiel de valorisation de la recherche française sur le domaine

• Favoriser l'accès des équipes françaises du domaine à des programmes de recherche européens et à tout programme de recherche dédié

• Augmenter le potentiel de valorisation des recherches françaises sur le domaine

• Favoriser les partenariats avec les industries impliquées en biologie-santé, notamment les 2 partenaires du groupement (AMGEN, CELGENE) sur les mécanismes d'action des thérapeutiques actuelles et en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le calendrier à court terme

• Symposium Niche Tumorale – Tours - le 29 et 30 octobre

(5e think tank des leaders nationaux du domaine)

• Congrès du GDR 3697 Micronit – La Rochelle – 20 au 22 janvier 2016

Pr Olivier HERAULT

Directeur du GDR 3711 MicroNiT
UMR 72902 CNRS-Université de Tours (GICC)
« Niche leucémique et métabolisme oxydatif » (LNOx)

olivier.herault@univ-tours.fr

Site web : www.micronit.fr

Appels à projets Région Centre-COMUE CVLU

Extrait de l'appel d'offre 2015

Dans un environnement international caractérisé par une compétition de plus en plus rude, la recherche constitue, avec l'innovation, un facteur clé pour assurer un développement économique durable de notre territoire.

La Région Centre-Val de Loire a décidé de renforcer sa politique de soutien à la recherche et d'augmenter les moyens mis en œuvre pour en favoriser les retombées économiques, sociales et environnementales. Le dispositif Ambition Recherche Développement 2020 (ARD 2020) a permis l'identification de deux pôles de recherche d'envergure internationale, capables de porter à terme une dynamique forte de développement socio-économique régional (COSMETOSCIENCES et BIOMEDICAMENTS, voir lettres N°60 et 62). D'autres propositions de pôles ARD 2020 sont en cours d'analyse. Parallèlement, la Région a maintenu son effort sur les autres dispositifs de soutien à la recherche.

Dans le cadre de son partenariat avec les universités (COMUE Centre-Val de Loire Université, LVLU) et les organismes de recherche présents en Région, la région Centre-Val de Loire distingue depuis 2011 deux types de dispositifs de soutien à la recherche :

– des projets de recherche ***« d'initiative académique » (APR-IA 2015)***, positionnés en termes de thématiques scientifiques, et reliés aux priorités scientifiques exprimées dans les stratégies de développement des établissements (appel d'offre géré par le LVLU),

– des projets de recherche ***« d'intérêt régional » (APR-IR 2015)***, qui peuvent être positionnés en termes d'orientations sociétales et d'articulation avec les priorités et les politiques régionales (appel d'offre géré directement par la Région).

En raison d'un changement de fonctionnement validé par les établissements, les résultats concernant l'APR-IA 2015 ne seront connus qu'au mois d'octobre de cette année. Dorénavant, cet APR n'aura lieu que tous les deux ans pour le même montant qu'auparavant et il n'y en aura pas en 2016. La moitié des subventions ayant été basculées dans le CPER 2014 - 2017.

L'APR-IR 2015 est quant à lui clos depuis le 15 décembre 2014. La Région avait reçu **92** projets (formulaires simplifiés). Après la première phase d'instruction, **48** projets ont été présélectionnés. **11** projets (toutes thématiques confondues) sont encore en cours d'expertise scientifique qui seront soumis à la Commission Permanente du mois d'octobre.

À la Commission Permanente du mois de juillet, **37** projets ont été retenus pour un montant total de subvention de **7 360 000 €**.

Parmi ces 37 projets, **20** projets (voir liste ci-dessous) ont été retenus pour la thématique **« Sciences du vivant »** pour un montant total de subvention de **3 970 000 €** représentant **54%** de l'APR.

La liste des projets IA et IR-restant qui seront retenus à la Commission d'Octobre 2015 sera publiée dans la lettre de printemps.

Liste des projets IR retenus à la Commission de Juillet 2015

• ADAGIO

Anticorps monoclonaux humains pour le Diagnostic des AllerGIes à l'Œuf

Porteur : Cyrille HOARAU

« Cellules Dendritiques, Immunointerventions et Greffes » (CDIG), EA 4245, Univ. François Rabelais, Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : **209 k€**

(coût total prévu : 385 k€)

• ANTI TB

Les anticorps/biomédicaments en thérapie adjuvante de la tuberculose

Porteur : Valérie QUESNIAUX

« Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires » (INEM), UMR 7355, CNRS-Univ. Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : **209 k€**

(coût total prévu : 360 k€)

• BIOCAP
Développement d'un biomédicament innovant associant un anticorps et un antiplaquettaire
Porteur : Claire POUPLARD
« Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer» (GICC), UMR 7292 CNRS-Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 553 k€)

• BioVAL
Evaluation de la biodiversité dans les vignobles du Centre Val de Loire
Porteur : Marlène GOUBAULT
« Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte » (IRBI), UMR 7261 CNRS- Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **206 k€**
(coût total prévu : 378 k€)

• Capriss
Emploi d'analogues de la kisspeptine pour réduire l'utilisation d'hormone chez les petits ruminants
Porteur : Massimiliano BELTRAMO
« Physiologie de la Reproduction et des Comportements », (PRC) - UMR INRA/CNRS/Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 666 k€)

• CARGO-THER
Nouveaux Cargos Polymères pour la Libération Contrôlée d'un Bioactif Thérapeutique
Porteur : Luigi AGROFOGLIO
« Institut Chimie Organique et Analytique» (ICOA) UMR 7311 CNRS-Univ. Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 463 k€)

• COSTAUD
Contribution des OnguléS au foncTionnement de l'écosystème et AUx services rendus à ChamborD
Porteur : Christophe BALTZINGER
Unité de recherche Ecosystèmes forestiers (EFNO), IRSTEA., Nogent-sur-Vernisson (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **209 k€**
(coût total prévu : 445 k€)

• Drugs4Arth
Identification et validation de nouvelles cibles thérapeutiques contre l'arthrose
Porteur : Pascal BONNET
« Institut Chimie Organique et Analytique» (ICOA) UMR 7311 CNRS-Univ. Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **203 k€**
(coût total prévu : 431 k€)

• EMPIR
Mesure haut-débit de la réponse des arbres à des variations de la disponibilité en eau
Porteur : Philippe ROZENBERG
« Amélioration, Génétique et Physiologie Forestières» (UR AGPF), INRA, Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **210 k€**
(coût total prévu : 423 k€)

• FLUPO
Optimisation structurale et validation de sondes pour la sécurité d'actifs cosmétiques
Porteur : Sylvain ROUTIER
« Institut Chimie Organique et Analytique » (ICOA) UMR 7311 CNRS-Univ. Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 399 k€)

• INCA
INvasion fulgurante de la Pyrale du buis CydalimA perspectalis en Région Centre Val de Loire
Porteur : Alain ROQUES
« Unité de Recherche de Zoologie Forestière » (URZF), INRA, Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **208 k€**
(coût total prévu : 486 k€)

• MICROPULM
Nouveau modèle animal pour évaluer le devenir pulmonaire des biomédicaments inhalés
Porteur : Nathalie HEUZÉ-VOURC'H
« Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires » (CEPR), UMR INSERM U1100, Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 332 k€)

• Oxyferti
Antioxydants extraits de plantes de la Région Ligérienne dans le contrôle de la fertilité des volailles
Porteur : Pascal FROMENT
« Physiologie de la Reproduction et des Comportements », (PRC) - UMR INRA/CNRS/Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 735 k€)

• PROTECTODO
Biologie de la conservation des Odonates dans un climat changeant
Porteur : Sylvain PINCEBOURDE
« Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte » (IRBI), UMR 7261 CNRS- Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **206 k€**
(coût total prévu : 459 k€)

• RNApur
Un outil innovant pour la purification d'ARNm thérapeutiques bioproduits
Porteur : Daniel MARC
« Infectiologie et Santé Publique », (ISP) UMR INRA/ Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 24 mois – Subvention Région : **145 k€**
(coût total prévu : 361 k€)

• SABECH
Santé et bien-être chez la chevrette
Porteur : Frédéric BOUVIER
« Unité Expérimentale de Bourges », INRA, Bourges (18)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **199 k€**
(coût total prévu : 529 k€)

• SKCANEL
Identification et quantification des éther-lipides des cellules cancéreuses régulant le canal SK3
Porteur : Christophe VANDIER
« Nutrition, Croissance et Cancer », (N2C) - UMR INSERM U1069, Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 463 k€)

• SynHetF
Synthèse d'hétérocycles azotés fluorés
Porteur : Isabelle GILLAIZEAU
« Institut Chimie Organique et Analytique» (ICOA) UMR 7311 CNRS-Univ. Orléans (45)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **178 k€**
(coût total prévu : 475 k€)

• VACARME
ACcin ARN : Vectorisation d'ARN MEssagers codant des antigènes candidats vaccins
Porteur : Patrick MIDOUX
« Centre de Biophysique Moléculaire », (CBM) UPR4301 CNRS, Orléans (45)
Durée : 24 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 375 k€)

• VITI'ACTIF
Production de composés bioactifs issus de déchets de la viticulture
Porteur : Arnaud LANOUE
« Biomolécules et Biotechnologies Végétales », (BBV) EA 2106 Univ. François Rabelais, Tours (37)
Durée : 36 mois – Subvention Région : **200 k€**
(coût total prévu : 574 k€)

Mc SAF, une nouvelle entreprise à l'honneur en Région

Le mercredi 1er juillet 2015, Thierry Mandon, secrétaire d'Etat en charge de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a remis les prix ***i-Lab*** *récompensant les lauréats du 17ème* ***Concours National d'Aide à la Création d'Entreprises de Technologies Innovantes****. La toute nouvelle entreprise* ***Mc SAF*** *représentée par notre collègue* ***Marie-Claude Viaud-Massuard*** *fait partie des* ***lauréats régionaux dans la catégorie « Emergence »****, spécialité* ***« Pharmacie & Biotechnologie »***

Les médicaments constituent un enjeu majeur de notre société tant les attentes de santé sont énormes. S'il faut saluer les progrès thérapeutiques spectaculaires qui ont été portés par la synthèse organique, les biomédicaments ont pris une place importante au sein de l'arsenal thérapeutique, apportant eux aussi des progrès majeurs. Les biomédicaments nécessitent aussi des aménagements chimiques pour une meilleure efficacité.

Dans ce contexte Mc SAF propose un savoir-faire unique et original dans le domaine de la synthèse à façon orientée vers des modifications chimiques pour les biomédicaments.

Mc SAF souhaite proposer des services de modification chimique à façon destinés aux groupes pharmaceutiques, aux entreprises de biotechnologies et aux équipes de recherche académiques.

Mc SAF

Contact : ***Marie-Claude VIAUD-MASSUARD***
GICC, UMR 7292 CNRS-Univ. François Rabelais, Tours
mcviaud@univ-tours.fr

Allice au service de l'élevage français

Allice est une union de coopératives qui fédère toutes les entreprises françaises de sélection et de reproduction animales ainsi qu'une entreprise de sélection belge. Certaines de ces entreprises figurent parmi les leaders mondiaux du secteur. Elle représente et défend l'ensemble des filières d'insémination bovine, ovine et caprine, au plan national, européen et international. Elle mène aussi des programmes de recherche en partenariat avec les instituts de recherche publique, les instituts techniques, les universités ou des entreprises de recherche privées pour faire progresser les connaissances et les techniques dans les domaines de la physiologie de la reproduction et de la sélection génétique des animaux. Enfin, elle assure des missions de conseil, d'appui technique et de formation pour l'ensemble de ses adhérents.

Depuis de nombreuses années, Allice est engagée dans une démarche d'innovation. Historiquement focalisé sur la reproduction, le périmètre R&D d'Allice s'est étendu à la génomique pour aborder aujourd'hui l'épigénétique et la nutrigénomique. Dans ce nouveau contexte, la station expérimentale de phénotypage fin installée sur le site Inra de Nouzilly permet de mieux appréhender les phénomènes complexes de la reproduction chez les bovins par une évaluation exhaustive de multiples paramètres comportementaux, physiologiques ou moléculaires.

Les chercheurs d'Allice, en collaboration étroite avec ses partenaires de recherche, apportent régulièrement des solutions pour améliorer la fertilité mâle et femelle, gérer les anomalies génétiques ou améliorer la résistance naturelle des animaux à certaines maladies.

La maîtrise des biotechnologies de l'embryon, un enjeu majeur pour la compétitivité des schémas de sélection français

La concurrence internationale sur le marché de la génétique bovine s'est accrue avec le développement des outils génomiques. En effet, avec le génotypage mâle et femelle, les pays possédant une large population ont aujourd'hui la possibilité d'identifier à moindre coût des animaux à fort potentiel génétique, indépendamment de la qualité intrinsèque des schémas de sélection mis en place. Dans ce contexte, maintenir l'excellence de la génétique française et une certaine biodiversité, d'une part, et accroitre la compétitivité de l'élevage, d'autre part, suppose de compenser la taille réduite de nos populations par une optimisation des schémas de sélection, tant en termes de progrès génétique que de coûts.

Les biotechnologies de la reproduction couplées au génotypage permettent d'accroitre l'intensité de sélection et de raccourcir l'intervalle entre générations. En particulier, la production *in vitro* d'embryons par fécondation *in vitro* (FIV) après ponction ovocytaire (Ovum Pick-Up (OPU)), couplée au génotypage des embryons, constitue théoriquement l'approche la plus efficace, d'autant qu'elle permet d'obtenir une descendance pour des génisses plus jeunes par rapport à la production *in vivo*. Produire ainsi une large population d'embryons permet de compenser la taille limitée de la population en sélection, la génomique permettant d'identifier à partir d'une biopsie les embryons de haute valeur génétique à conserver. Toutefois, les taux de gestation observés après production *in vitro* sont faibles (~40% des embryons réimplantés), ce qui implique des investissements lourds en stations de donneuses et receveuses.

Améliorer les taux de gestation après implantation des embryons génotypés produits *in vitro* par OPU-FIV, par une meilleure prédiction de leur aptitude au développement et/ou une optimisation des conditions de culture permettrait de lever les verrous actuels et d'apporter un avantage concurrentiel décisif. Cette thématique constitue ainsi un enjeu crucial pour la filière génétique bovine française.

Il est aujourd'hui indubitable que les étapes *in vitro* sont sous optimales par rapport à l'environnement *in vivo* du fait de l'inadaptation entre les besoins des embryons et les apports des systèmes de culture, et qu'elles altèrent globalement la compétence au développement des embryons par des modifications de l'expression du génome et des effets épigénétiques. A titre d'illustration, les taux de gestation associés à des embryons produits *in vivo* ou *in vitro* congelés puis réimplantés sont de l'ordre de 55% et 40% respectivement.

Actuellement, la principale méthode de jugement de la qualité des embryons produits *in vitro* est l'observation et l'appréciation visuelle. Cette technique d'observation visuelle présente l'inconvénient d'être observateur dépendante. **Le développement de méthodes plus objectives permettrait une appréciation plus juste et répétable, et mieux corrélée au potentiel de développement des embryons.**

Avec la métabolomique, pour de nouveaux biomarqueurs en sélection et reproduction

Notre objectif est d'évaluer l'impact de la culture in vitro et de la congélation sur de multiples paramètres tels la morphocinétique (développement), le métabolisme (métabolomique en RMN) ou le contenu et l'intégrité des protéines (protéome). Les différentes comparaisons *in vitro* vs *in vivo* et frais vs congelés nous renseigneront sur les mécanismes altérés par les biotechnologies de la reproduction. L'ensemble de ces informations permettra d'identifier des bio-

marqueurs de qualité des embryons, validé in fine par la mesure du taux de gestation après transplantation. De tels biomarqueurs pourraient ainsi déboucher sur 1/ le développement d'un service innovant de qualification des embryons avec une analyse métabolomique du milieu de culture permettant de déterminer les embryons à réimplanter et ceux à éliminer car ayant des chances de développement trop faibles, 2/ l'optimisation des milieux de culture et de congélation des embryons bovins, pouvant ainsi déboucher sur la commercialisation de milieux innovants à destination des entreprises de sélection.

Ainsi, en complément de son partenariat historique avec l'INRA, Allice continue de s'intégrer dans le tissu économique de la région Centre-Val de Loire en nouant de nouvelles collaborations notamment avec l'Université François Rabelais de Tours et l'INSERM, au travers la plateforme PPF « Analyses des systèmes biologiques ». L'investissement d'Allice dans cette nouvelle thématique et dans le développement de cette plateforme (par un cofinancement) ont permis l'achat d'un nouveau spectromètre RMN (Bruker 600 Mhz) avec une cryosonde et un passeur d'échantillons automatisé et réfrigéré, qui bénéficiera aussi à toute la communauté scientifique.

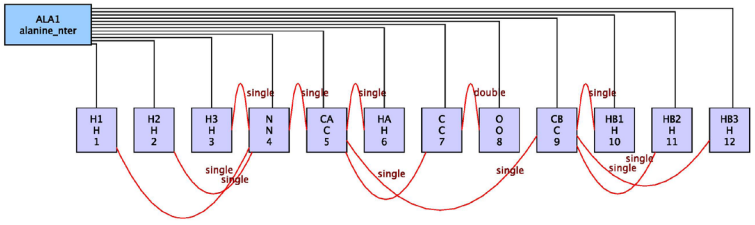
Ce partenariat de recherche s'inscrit dans la recherche de nouveaux biomarqueurs pour la reproduction et la sélection animale, et plus largement l'élevage : la qualité des embryons et de la semence, le suivi métabolique des animaux lié à des conditions physiologies ou d'élevage ou la prévention de maladies métaboliques sont autant d'enjeux de premier ordre pour assurer la pérennité des élevages et une génétique française compétitive.

Contact : Cécile QUETGLAS
Responsable Communication et Ressources Humaines
cecile.quetglas@allice.fr

Vers une meilleure reproductibilité des simulations biomoléculaires

Les outils informatiques ont profondément changé tous les domaines de la recherche scientifique, nous permettant de traiter des modèles bien plus complexes et des jeux de données bien plus grands qu'auparavant. Cet évolution a notamment fait avancer l'exploration des systèmes biomoléculaire complexes par des méthodes de simulation. Il est aujourd'hui possible de simuler des assemblages moléculaires d'une taille importante, comme par exemple le ribosome. Mais les outils informatiques ont aussi leurs inconvénients. L'évolution rapide et la faible fiabilité qui caractérisent les logiciels ont contaminé les résultats de recherche obtenus avec leur aide. Il est aujourd'hui difficile de reproduire à l'identique un résultat de calcul au bout de quelques mois, parce que les logiciels changent très vite et les détails des changements ne sont que rarement documentés. **La vérification d'un résultat de simulation publié dans un article scientifique est quasiment impossible**. Quelques rétractations spectaculaires au cours des dernières années ont attiré l'attention sur ce problème, qui touche probablement un nombre bien plus important de travaux scientifiques.

Des travaux récents au Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans visent à améliorer la reproductibilité de la simulation biomoléculaire. Un premier projet, appelé **ActivePapers** (http://www.activepapers.org) permet de capter tous les détails d'une simulation lors de son exécution, afin de pouvoir la répliquer à l'identique plus tard. L'objectif n'est pas de refaire une simulation; ceci n'aurait aucun intérêt car le résultat serait identique. La possibilité d'une réplication sert plutôt comme garant pour une préservation suffisante des nombreux paramètres qu'une telle simulation nécessite. Un deuxième projet, appelé **MOSAIC** (**MO**lecular **S**imulAtion **I**nterchange **C**onventions, (http://mosaic-data-model.github.io/), permet l'archivage et le partage de données issues de la simulation biomoléculaire. MOSAIC est un modèle de données, avec deux formats de stockage associés, qui décrit comment il faut déposer les données dans un fichier afin qu'un autre logiciel puisse les récupérer et interpréter correctement. Avant MOSAIC, l'échange de données entre deux logiciels différents était difficile voire impossible, car chaque logiciel arrange les données à sa façon, qui n'est que rarement documentée.



Pour comprendre la complexité de la simulation biomoléculaire qui rend un tel modèle de données nécessaire, il est utile de regarder un élément clé d'une simulation, le champ de force. Il s'agit d'une prescription pour calculer l'énergie potentielle d'un assemblage moléculaire pour une configuration donnée. En principe, il s'agit d'une fonction mathématique de $3N$ variables pour un système moléculaire de N atomes. Cette fonction décrit toutes les interactions à l'échelle atomique: la rigidité du réseau des liaisons covalentes, les effets des charges électriques, la répulsion entre les atomes à courte distance, et les attractions de type van-der-Waals dues aux dipôles induits. Par conséquent, c'est une fonction qui contient toute la structure moléculaire. Pour une protéine composée de quelques milliers d'atomes, il est impossible (et inutile) d'écrire une telle fonction sur du papier en utilisant la notation mathématique standard. En fait, aujourd'hui on ne la note nulle part, ce qui est une des raisons de la non-reproductibilité des simulations biomoléculaires. La fonction n'existe que sous forme d'une sous-routine dans un logiciel de simulation, fortement optimisée pour les ordinateurs parallèles font les calculs. L'objectif de MOSAIC est de sortir ce genre d'information du code source des logiciels, et la rendre accessible à l'inspection, la comparaison, et la validation scientifique.

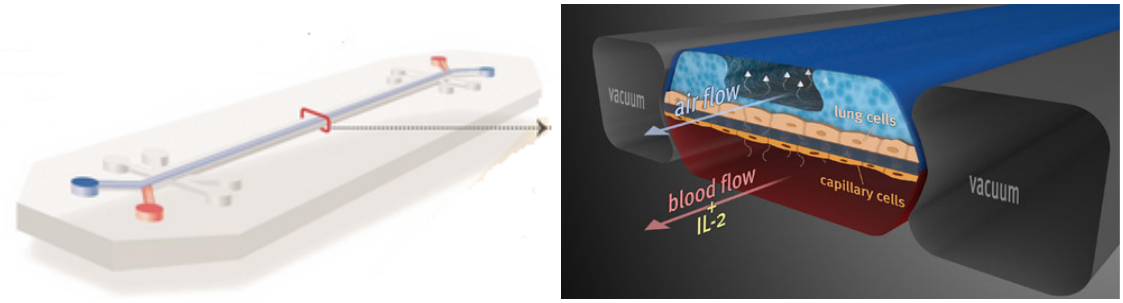
Cette démarche d'ouverture des données informatiques liées à la recherche se poursuit en même temps dans d'autres domaines scientifiques, dans le monde entier. On peut parler d'un vrai mouvement de la recherche reproductible, qui se structure aux échelles nationales et internationales. Le prochain rendez-vous de la communauté française aura lieu les 3-4 décembre à Orléans, et a notamment comme objectif de montrer aux chercheurs intéressés par cette approche comment on peut la mettre en pratique (http://www.lestudium-ias.com/event/retour-experiences-recherche-reproductible-r4).

Konrad Hinsen
(CBM, CNRS, Orléans, konrad.hinsen@cnrs-orleans.fr***)***

Des modèles d'organes voire l'organisme entier sur une puce micro fluidique

L'industrie pharmaceutique recherche en permanence des procédés de plus en plus rapides et moins coûteux pour aboutir à de nouveaux médicaments, plus sûrs et plus efficaces. A l'heure actuelle, l'étape des épreuves sur les animaux est très longue, souvent ne préjuge pas des résultats chez l'homme sans compter qu'elle soulève de nombreux problèmes éthiques. La miniaturisation permet de réduire le temps et les coûts, d''où l'idée d'utiliser des systèmes 3D miniaturisés Ces simili-organes sont construits comme des micro-puces et associent culture cellulaire et microfluidique constituant un microenvironnement reproduisant celui de l'organe à même de tester l'action pharmacologique. À ce jour, de nombreux organes ont déjà été reproduit sur des micro-puces : os, foie, cerveau, cœur, estomac, ou encore rein.

L'interface air-sang au niveau de l'alvéole qui se distend est représentée par une puce qui contient une paire de micro-canaux (micro fluidique), séparés par une membrane flexible, poreuse de 10µ. Un canal contient l'air au contact d'une couche de cellules épithéliales telles celles qui tapissent les alvéoles pulmonaires; l'autre face de la membrane est recouverte de cellules endothéliales en contact du liquide circulant analogue à la circulation sanguine. Pour simuler la respiration, des chambres à vide bordent les canaux et par le jeu de dépression simulent les forces mécaniques que les cellules subissent lors de la respiration. En utilisant ce modèle de poumon et en y introduisant de l'IL-2 à la dose et à la fréquence utilisées lors des traitements anticancéreux, on a pu démontrer que la transsudation de liquide dans le canal pulmonaire est d'autant plus importante qu'une dépression est appliquée avec le mouvement de respiration du poumon (vidéo illustrant le système, vide infra).



Poumon sur une puce micro fluidique : *trajet aérien (bleu) et sanguin (rouge) bordé par 2 canaux où l'on fait varier la pression. Les cellules épithéliales sont alors soumises à l'étirement à chaque inspiration*

Des infections bactériennes ont pu aussi être réalisées incluant d'autres organes tels que la rate, où l'on voit clairement les leucocytes traverser les cellules endothéliales pour aller phagocyter les bactéries.

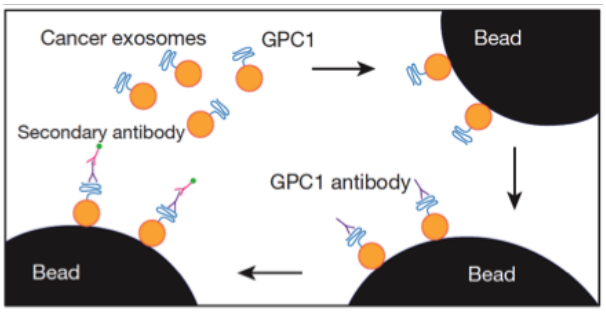
À échéance lointaine on pourrait reproduire les organes d'un individu à partir de ses cellules et prévoir ainsi ses réactions propres face à un médicament, véritable préfiguration de la médecine individuelle.

H.S.

Pour en savoir plus : Reardon (2015) Scientists seek *Nature* **518**, 285 ; Reardon (2015) *Nature* **523**, 266 ; Baker (2011) *Nature* **471**, 661.

Cancer du pancréas : diagnostic par la détection, dans le sang des patients, d'une molécule dans des vésicules extracellulaires circulantes

Des vésicules extracellulaires (VE) aussi appelées exosomes sont sécrétées par les cellules humaines et se retrouvent dans la circulation sanguine. Elles sont constituées d'un double feuillet lipidique et contiennent des protéines et des acides nucléiques. Melo et collaborateurs (Nature 523, 161-162, 9 Juillet 2015) ont pu corréler la présence, dans ce type de vésicules, d'une protéine spécifique, le glypican-1 (GPC1) à la présence de lésions pancréatiques cancéreuses ou pré-cancéreuses. Au contraire, cette protéine n'est pas détectée dans les VE présentes dans le sérum de patients ayant d'autres pathologies pancréatiques ne s'apparentant pas à des cancers. De plus, dans un modèle souris où le cancer du pan-



créas est induit génétiquement, des VE contenant GPC1 sont détectées dans le sérum avant que la tumeur ne soit détectable.

GPC1 est une glycoprotéine membranaire qui est surexprimée dans le carcinome pancréatique. Cette surexpression joue un rôle dans la prolifération des cellules tumorales et la présence de métastases. Pour l'isolation de ces VE, les auteurs utilisent une longue ultracentrifugation de faibles volumes de sérum. La présence de GPC1 est détectée après greffage du culot résultant sur des billes puis coloration des billes avec un anticorps spécifique de GPC1 et analyse par cytométrie en flux.

Ce travail montre pour la première fois que des VE circulant dans le sang peuvent constituer des biomarqueurs spécifiques et fiables pour détecter des cancers. D'autre part, des VE contenant GPC1 constituent un moyen de diagnostic précoce du cancer du pancréas bien plus fiable que ceux existants jusqu'alors qui facilitera la mise en place d'options chirurgicales curatives potentiellement plus efficaces.

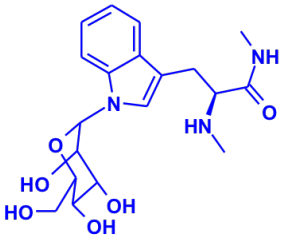
H.B.

Pour en savoir plus : Melo (2015) *Nature* **523**, 161.

La cause d'une immunodéficience primaire (IPD)

Le récepteur de l'interleukine 21 (IL21R) est actif sous forme d'un hétéroduplex : IL21R - γcR.

L'IL21R appartient à la classe 1 des récepteurs de cytokines ; il contient un motif consensus WSXWS proche d'un domaine membranaire : « fibronectine de type 3 ». Dans le récepteur de l'IL21 actif le tryptophane du premier motif WS est mannosylé. Une mutation de ce motif WS interdit la mannosylation : l'IL21R est alors incapable de s'associer au γcR et de ce fait l'IL21R est incapable d'être exporté vers la membrane plasmique, ce qui cause une IPD.



Mannosyl-α-tryptophyl

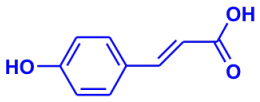
M.M.

Pour en savoir plus : Siupka *et al.* (2015) *Genes Immun.* **16**, 405-413.

Les abeilles : la royauté épigénétique de la reine

La reine dans une ruche a le même génome que les ouvrières, cependant elle est reine ce qui lui confère des qualités exceptionnelles (Chittka & Chittka, 2010) : elle est 2 fois plus grosse : 240 mg / 115 mg ; elle vit 12 à 30 fois plus longtemps : jusqu'à 3 ans / 25 jours ou 140 jours selon les espèces ; elle possède un grand spermathèque ; elle possède un grand nombre d'ovarioles 165 / 6 ; elle est mince avec de très grosses mandibules… Elle pond jusqu'à 2 000 œufs par jour. Elle est dispensée de ceuillettes du pollen. Cette différence de destinée est due à un phénomène épigénétique au stade larvaire. La future reine est nourrie exclusivement de gelée royale alors que les ouvrières ne reçoivent la gelée royale (une sécrétion glandulaire) comme seul aliment que pendant les 3 premiers jours ; après quoi elles se nourrissent en plus de miel et de pain apicole. En conséquence, la synthèse de nombreuses protéines est spécifiquement régulée avec des surexpressions notables de certaines protéines caractéristiques des ouvrières pour certaines et des reines pour d'autres. Le miel et le pain contiennent des facteurs qui modifient la méthylation de certains segments d'ADN (Kucharki et al. 2008). En outre, la gelée royale contient du phényl-butyrate un inhibiteur connu de la désacétylase spécifique des histones acétylées (Lyko *et al.* 2010). Récemment, Mao *et al.* (2015) ont montré que des larves nourries de la seule gelée royale en présence d'acide p-coumarique ne développent que des petits ovaires.

Acide p-coumarique



L'acide p-coumarique est un composant du matériel végétal et est présent dans le miel et le pain, en particulier.

Ainsi la régulation épigénétique qui fait que certaines abeilles sont des ouvrières et d'autres des reines est liée à des petites molécules communes qui se trouvent dans la nourriture des larves.

M.M.

Pour en savoir plus : Chittka & Chittka (2010) *PLoS Biol.* **8**(11): e1000532 ; Kucharski *et al.* (2008) *Science* **319**,1827 ; Lyko *et al.* (2010) *PLoS Biol.* **8**(11): e1000506 ; Mao *et al.* (2015) *Sci. Adv.* **1**:e150079.

Amélioration de la fonction des immunoglobulines G (IgG)

La fonction des IgG est optimale lorsque les glycannes, portés par le second domaine constant de la chaine lourde, sont des structures bi-antennées sialylées en α6 sur chaque galactose. L'interaction des IgG avec le récepteur γc à la surface des cellules implique les glycannes du segment Fc.

Les IgG naturelles possèdent une panoplie (plus de 50 formes différentes) de N glycannes (glycannes liés sur la chaine latérale d'une asparagine).

Lin et al. (2015) ont montré, en prenant comme modèle un anticorps monoclonal de type IgG1 : le Rituximab (Roche), que la forme bi-antennée portant un acide sialique (Neu5Ac) lié en α6 sur chacun des deux galactoses terminaux a vis-à-vis du récepteur une affinité environ 10 fois plus élevée que la forme commerciale (EC50 : 0,3 nano molaire/3,4 nano molaire), alors que la forme bi-antennée terminée par un acide salique lié en α3 sur chaque galactose n'est que légèrement plus efficace (1,2 nano molaire). La forme déglycosylée (seule reste la GlcNAc liée à l'asparagine) est 10 fois moins efficace (36 nano molaire) que la forme commerciale.

Pour réaliser cette démonstration, les auteurs ont traité les immunoglobulines par une endoglycosidase et une fucosidase : la fucosidase élimine le fucose lié à la GlcNAc attachée à l'asparagine, l'endoglycosidase élimine les structures qui substituent cette même GlcNAc. Ces immunoglobulines ne contiennent plus que la GlcNAc liée à l'asparagine. Ensuite, la structure bi-antennée est apportée sous forme activée au niveau de la GlcNAc en position terminale réductrice qui va se lier sélectivement sur la GlcNAc orpheline liée à l'asparagine, par la vertu d'une enzyme.

Les glycannes bi-antennés sont obtenus, dans cet article soit par synthèse chimique totale, soit à partir de glycoprotéines par protéolyse suivie de purification.

Les auteurs utilisent les glycoprotéines du jaune d'œuf de poule qui sont protéolysées puis traitées par une endoglycosidase qui libère les glycannes avec une N-acétylglucosamine en position terminale réductrice (Figure 1).

Après purification, ils obtiennent les glycannes bi-antennés terminés par un acide sialique liés sur l'hydroxyle 6 du galactose de chaque antenne.

Pour obtenir le glycanne bi-antenné terminé par un acide sialique lié en 3, les auteurs utilisent les glycannes précédents, les traitent avec une sialidase pour enlever les acides sialiques puis, à l'aide d'une α3 sialyl transférase ajoutent sur l'hydroxyle 3 de chaque galactose terminal un résidu de Neu5Ac.

Les glycannes ainsi obtenus sont transformés en dérivés « oxazoline » par voie chimique en utilisant le chlorure du chloro-2 diméthyl-1,3-imidazolinium : Zou et al. (2011), Huang et al. (2012).; ensuite, les produits sont purifiés.

La synthèse d'une immunoglobuline homogène utilise le glycanne-oxazoline et pour obtenir l'accrochage du glycanne sur la N-acétylglucosamine attachée à l'asparagine, les auteurs utilisent une endoglycosidase mutante (endos S mutante) : Huang et al. (2010), Umekawa et al. (2011) : enzyme qui a perdu sa capacité hydrolytique mais a conservé sa capacité à reconnaître ses ligands et qui est capable de catalyser la réaction de condensation. Cette étape est suivie d'étapes de purification.

Les auteurs ont étendu ce procédé à d'autres anticorps, en particulier à l'Herceptine (anticorps utilisé pour traiter les cancers Her2+ du sein) et le FI6.

Les mesures ont porté sur la mise en évidence d'une meilleure affinité entre les anticorps et les glycannes bi-antennés contenant des acides sialiques liés en α6 vis-à-vis des récepteurs du type Fcγ IIIa. Les auteurs ont également effectué des mesures d'affinité avec d'autres récepteurs du type Fcγ ainsi qu'avec un élément de la cascade de la coagulation : le C1Q ; les techniques utilisées incluent l'Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay, dosage enzymatique utilisant une enzyme liée à un anticorps), la mesure de CDC (cytotoxicité dépendant du complément), la SPR (résonance plasmonique de surface) ou encore l'ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity, cytotoxicité cellulaire dépendant d'un anticorps.

M.M.

Pour en savoir plus : Huang *et al.* (2012) *JACS* **134**, 12308. ; Huang *et al.* (2011) *Chem.Bio.Chem.* **12**, 932. ; Lin *et al.* (2015) *PNAS.* doi:-/pnas.1513456112/ ; Umekawa *et al.* (2010) *Biochim. Biophys Acta* **1800**, 1203. ; Zou *et al.* (2011) *JACS* **133**, 18975.

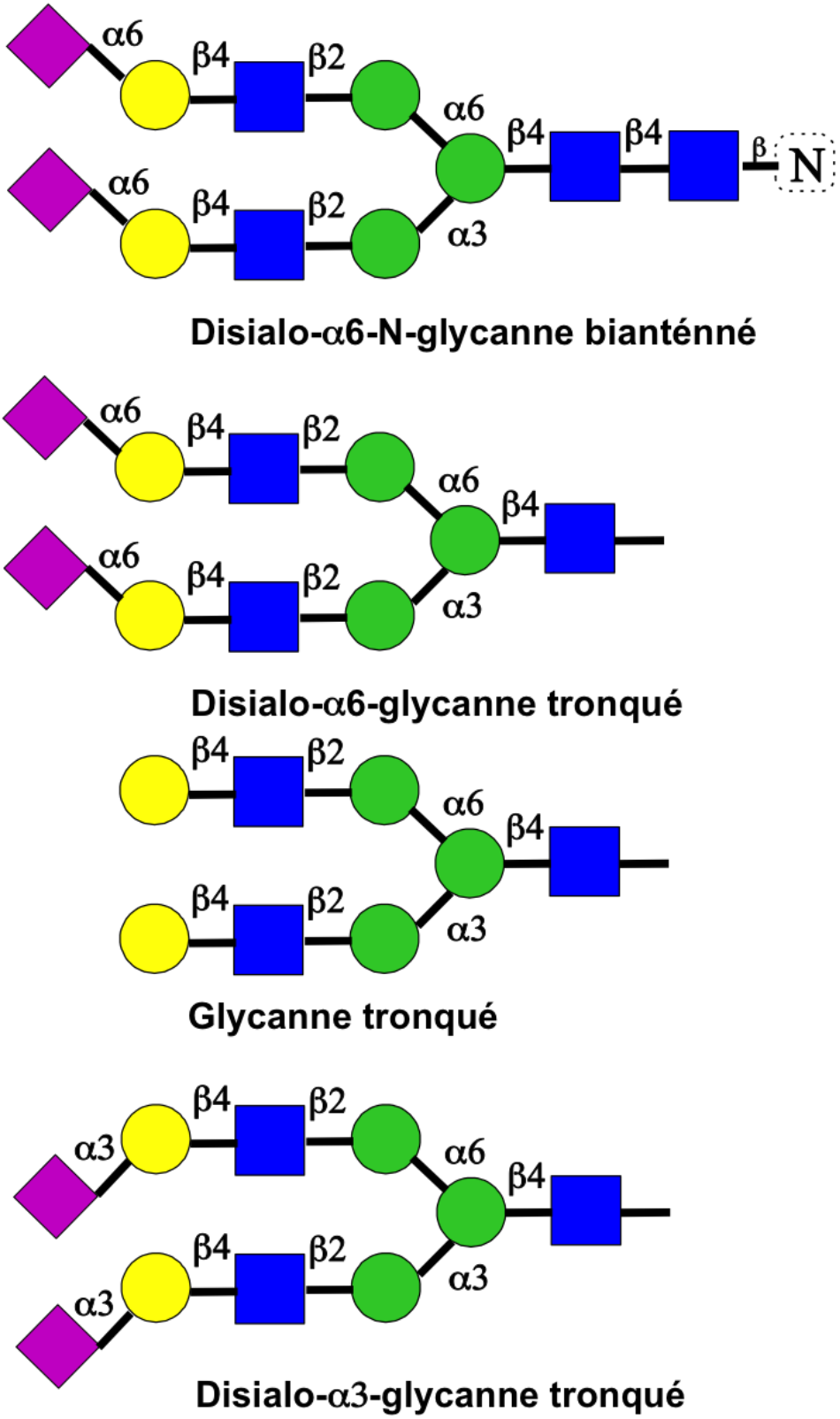


Figure 1 : Structures du N-glycanne bi-antenné disialylé en α6 et des glycannes tronqués, intermédiaires dans la préparation des immunoglobulines glycosylées de façon homogène *N représente l'asparagine de la chaîne peptidique du 2e domaine constant de la chaîne lourde des immunoglobulines G. Les carrés pourpres et bleus correspondent respectivement au Neu5Ac et à la GlcNAc ; les disques jaunes et verts correspondent respectivement au galactose et au mannose.*

Le 28e 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

- ❑ CNRS Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes
- ❑ Collegium Sciences et Technologies (CoST)
- ❑ Conseil Général d'Indre-et-Loire (CG37)
- ❑ Conseil Régional de la Région Centre-Val de Loire
- ❑ Conseil Scientifique de l'Université d'Orléans
- ❑ École Doctorale 549 SSBCV
- ❑ INRA Centre Val de Loire
- ❑ Inserm Grand-Ouest
- ❑ COMUE Centre Val de Loire Université

Secteur privé

- ❑ Agro-Bio (La Ferté St Aubin)
- ❑ Cebiphar (Fondettes)
- ❑ Cerb (Baugy)
- ❑ Eurogentec
- ❑ FEPP Informatique (Nazelles-Négron)
- ❑ GLYcoDiag (Chevilly)
- ❑ GreenPharma (Orléans)
- ❑ LVMH-Dior (Saint-Jean-de-Braye)

Pour toute information, contacter
Nathalie GUIVARC'H, Présidente de Biotechnocentre ou ***Nathalie RICHE***, Secrétariat
Adresse: Faculté de Pharmacie, Université François Rabelais, 31 avenue Monge, 37200 Tours
Email : nathalie.guivarch@univ-tours.fr ou biotechnocentre@sfr.fr