



- **Éditorial de la Présidente**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Les nouveaux conseils de l'association depuis janvier 2016
 - Doctorants à l'honneur au 28^e colloque
 - Hommage à Jean-Philippe JEANNIOT
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - E.A. 2106 Biomolécules & Biotechnologies Végétales (BBV)
 - Le professeur Philippe Roingard et son équipe récompensés pour la mise au point d'un vaccin prophylactique bivalent contre les virus des hépatites B et C
- **Spécificités régionales**
 - Appel à Projets Région Centre-Val de Loire 2015
 - Liste des Startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la région Centre-Val de Loire
 - Nouvel équipement en région Centre-Val de Loire
 - CynerLab Développement, un partenaire d'excellence pour vos projets de Développement Pharmaceutique
- **Liste des docteurs de l'école doctorale 549 SSBCV 2015**
- **Brèves biotechnologiques**
 - Bioproduire en France, oui c'est possible !
 - Bio-impression 3D de tissus humains
 - Des molécules supplantant les anticorps : des aptamères d'acides nucléiques et des protéines d'échafaudage pourraient changer la façon dont les chercheurs étudient les processus biologiques et traitent les maladies.

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Abdennour Braka
 Christian Breton ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Lou Brossette ; Bertrand Castaing
 Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Dimitri Daudu
 Sophie Ehrhardt ; Francis Gauthier ; David Gosset ; Nathalie Guivarc'h ; Ludovic Juen
 Alexandra Lecourbe ; Matthieu Leobold ; Camille Martin ; Chloé Michaudel ; Michel
 Monsigny ; Flora Reverchon ; Philippe Roingard ; Henri Salmon ; Catherine Taragnat
 Marie-Claude Viaud-Massuard

Secrétariat : Nathalie Riche

Chers collègues et amis,

C'est avec fierté et enthousiasme que je prends la présidence de Biotechnocentre qui m'a été confiée par le conseil d'administration de l'association lors de sa réunion du 5 Janvier 2016. Selon la règle de l'alternance Orléans-Tours, je succède au professeur Nathalie Guivarc'h pour deux années. Deux vice-présidents, le docteur Bertrand Castaing et le professeur Christian Andrès, ainsi que différents collègues (voir composition du CA dans la lettre) m'assistent dans cette fonction.

Dès sa fondation par les professeurs Jean-Claude Chénieux et Michel Monsigny il y a 28 ans, le rôle de notre association a été de rassembler les acteurs régionaux de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, du Développement et de l'Innovation dans les domaines des Sciences du Vivant afin de créer des synergies pour l'élaboration de projets nouveaux et créatifs.

Je suis profondément convaincue de la singularité et de l'importance de notre structure et j'en ai directement bénéficié lors de mon arrivée au Centre de biophysique moléculaire à Orléans il y a 18 ans. En effet, mes participations régulières au colloque multidisciplinaire d'automne m'ont rapidement permis de m'insérer dans le tissu régional et d'établir de solides collaborations avec différents acteurs publics et privés des Sciences du vivant.

Depuis 4 ans et sous l'impulsion de son président de l'époque, le professeur Franck Brignolas, notre association a décidé d'accentuer son investissement dans la formation des jeunes docteurs. Pour cela, nous nous sommes impliqués dans l'animation des quatre filières de l'Ecole Doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (ED 549 SSBCV) commune aux Universités d'Orléans et de Tours. Biotechnocentre offre ainsi une tribune aux étudiants pour présenter leurs travaux de recherche sous forme d'affiches ou de communications orales. Des prix récompensent les meilleures présentations.

Comme vous le verrez dans les premières pages de cette lettre, cette formule rencontre un vif succès. Cette année encore, notre colloque a accueilli plus de 110 participants dont 41 étudiants et permis la réalisation de 26 conférences et 37 posters.

Je tiens à remercier tous les participants : doctorants, chercheurs de différentes disciplines des sciences du vivant de la Région, chercheurs invités venant d'autres régions pour nous présenter leurs travaux marquants, industriels friands d'innovation, d'enrichir et de dynamiser le colloque par vos multiples échanges. L'année prochaine, la date du colloque sera les 13 et 14 Octobre 2016. Nous vous concoctons un programme alléchant, alors réservez d'ores et déjà cette date.

Depuis deux ans, suite à l'appel à projet « Réseau Thématique de Recherche » lancé par la Région auquel notre association a répondu avec succès, Biotechnocentre a pu renforcer encore l'animation scientifique en région en créant un nouvel évènement, les journées thématiques, destinées à faire le point des atouts de la région (tant au niveau public que privé) sur une thématique donnée. La première journée organisée l'an dernier sur les approches métabolomiques a été une réussite, tant au niveau de la participation que pour l'initiation de projets collaboratifs.

Cette année, la journée thématique se déroulera le 28 Juin au Château de Beaulieu à Tours. Le thème abordé sera les modèles animaux et leurs alternatives. Le programme, réunissant entreprises, plateformes et équipes de recherche académiques est en cours de finalisation et sera très prochainement diffusé. Les modalités de participation seront les mêmes que l'an dernier. Nous vous y attendons nombreux.

Avant de vous laisser à la lecture de cette 64^e lettre, je veux tout d'abord remercier mes collègues du CA pour la confiance qu'ils m'accordent. Je tiens aussi à remercier, au nom de tous mes collègues membres du CA et du CST de Biotechnocentre le conseil de la Région Centre-Val de Loire pour son soutien financier sans faille depuis la naissance de notre association et pour la qualité de nos échanges constructifs et stimulants.

Hélène BENEDETTI

Présidente de Biotechnocentre



Moments choisis du 28^e colloque

Les nouveaux conseils de l'association depuis Janvier 2016

Conseil d'Administration

Présidente

- [Hélène Benedetti](#), Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans

Vice-présidents

- [Christian Andrès](#), Professeur, INSERM, U930, CHU, Tours
- [Bertrand Castaing](#), Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans

Trésorier

- [Marc Bertrand](#), Chef de Département « Recherche Biopharmaceutique », Technologies Servier, Orléans

Secrétaire et secrétaire adjoint

- [Catherine Taragnat](#), Directeur de recherche INRA, UMR PRC
- [Henri Salmon](#), Directeur de Recherche Honoraire, INRA, Tours-Nouzilly

Correspondants PME

- [Norbert Bromet](#), Directeur Honoraire Biotec Centre, Orléans
- [Sophie Ehrhardt](#), Chargé de mission innovation biomédicament, Polepharma, Chartres

Conseil Scientifique et Technique

- [Anne Besnier](#), vice-Présidente du conseil régional Déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche
- [Jean-Claude Chénieux](#), Professeur Honoraire à l'Université de Tours, Membre d'honneur
- [Jean-Louis Dacheux](#), Directeur de Recherche Honoraire CNRS
- [Nicolas Dubouloz](#), Directeur de la Recherche et de la Technologie du Conseil Régional du Centre

Correspondant INRA

- [Catherine Baumont](#), Directrice de l'INRA Centre-Val de Loire

Correspondant École Doctorale

- [Franck Brignolas](#), Professeur, EA 1207, Université d'Orléans

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

- [Philippe Roingear](#), Professeur, UMR 966, INSERM, Université de Tours
- [Luigi Agrofolio](#), Professeur, ICOA, UMR 7311, Université d'Orléans
- [Nathalie Guivarc'h](#), Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours
- [Marie-Claude Viaud-Massuard](#), Professeur, EA 6306, Faculté de Pharmacie, Université de Tours

- [Francis Gauthier](#), Professeur Emérite, Université de Tours
- [Emmanuel Lesigne](#), vice-président du conseil scientifique (CS), chargé de la recherche, des études doctorales et de la valorisation, Université François-Rabelais, Tours.
- [Michel Monsigny](#), Professeur Emérite, Université d'Orléans, Membre d'honneur
- [Christine Rousselle](#), vice-Présidente de la Politique Recherche de l'Université d'Orléans

Les doctorants à l'honneur au 28^e colloque

Animée par la volonté de participer à l'animation de l'École Doctorale 549 'Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant' commune aux Universités d'Orléans et de Tours, Biotechnocentre sous l'impulsion du professeur Franck Brignolas (Président de l'association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingeard a établi en 2012 un partenariat fort avec l'École Doctorale (ED). Ce partenariat a trouvé son expression par la mise à l'honneur des doctorants lors du colloque annuel organisé par l'association. Fort du succès des années précédentes, un nouvel appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2015. Les membres du Bureau ont retenu douze doctorants pour des présentations orales (trois doctorants par filière) et 35 doctorants pour des présentations par affiche. Deux prix de 1000 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues) et six prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches.

Les membres du bureau de l'École Doctorale 549 SSBCV et des Conseils d'Administration, Scientifique et Technique de Biotechnocentre, remercient vivement tous les doctorants qui ont participé au 28^{ème} Colloque. Nous avons tous relevé la qualité scientifique de vos présentations (orales et par affiches), le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au prochain colloque qui se tiendra à Seillac les 13 et 14 octobre 2016.



28^e colloque Biotechnocentre - Doctorants ED549 - 2015

• Prix « Communication orale »

La voie IL-33/ST2 semble essentielle au développement de la Malaria Cérébrale Expérimentale

La Malaria Cérébrale est la complication la plus sévère suite à l'infection par *Plasmodium falciparum*, responsable approximativement de 800,000 morts chaque année. Chez un modèle murin de cette complication, infecté par *Plasmodium berghei* ANKA (PbA), une surexpression de l'interleukine-33 (IL-33) dans le cerveau a été observée. L'objectif de nos travaux est de déterminer l'implication de la voie IL-33/ST2 dans les mécanismes inflammatoires responsables du développement de la Malaria Cérébrale Expérimentale (ECM). Les souris déficientes pour le récepteur ST2 (ST2^{-/-}), présentent un phénotype de résistance au développement de la pathologie avec une absence d'atteintes neurologiques et une circulation cérébrale préservée. Cette résistance est associée à une diminution de l'activation de l'endothélium vasculaire et une réduction du recrutement dans les microvaisseaux cérébraux des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ activés. Il semblerait donc que le contexte inflammatoire cérébral responsable de l'ECM soit dépendant de la voie IL-33/ST2.



Flora REVERCHON (INEM, UMR7355 CNRS-Univ., Orléans)

« Le 28^e Colloque de Biotechnocentre réunit des Sciences de tous horizons, propices aux échanges et à l'ouverture d'esprit ! Les rencontres et futures collaborations mûrissent dans un environnement de convivialité, riche en anecdotes des plus expérimentés. Il n'y a aucune barrière, aucun jugement, nous sommes tous réunis autour de notre passion commune, la Science ! Je le recommande à tous les nouveaux doctorants ! »

• Prix « Communication orale »

Dynamics of the five CK receptors in apple tree challenged with pathogens

Les cytokinines (CK) sont des hormones végétales largement impliquées dans les interactions biotiques. Le but de notre étude est de mettre en évidence l'implication des CK dans l'interaction entre le pommier *Malus x domestica* et la bactérie pathogène *Erwinia amylovora*. L'étude de la signalisation CK est donc requise pour mieux comprendre leur rôle dans la réponse aux pathogènes. La caractérisation des 5 récepteurs aux CK a révélé que leur localisation au RE est modulée par un signal CK, qu'ils peuvent interagir entre eux spécifiquement comme homodimères ou hétéridimères et ont des profils différents de perception des CK. Pour la première fois nous montrons qu'*Erwinia amylovora* produit des CK et que celles-ci activent un récepteur aux CK, suggérant fortement leur implication dans cette interaction.



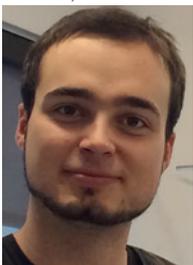
Dimitri DAUDU (EA2106, Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Univ. Tours)
« Biotechnocentre permet d'appréhender la multidisciplinarité des thématiques de recherche en Région Centre. Il donne l'opportunité aux doctorants de présenter leurs

travaux de thèse dans une atmosphère conviviale, ce qui favorise les échanges scientifiques.»

• **Prix « Affiche » Filière A**

Stat5 et cellule souche leucémique : conception d'inhibiteurs chimiques et évaluation pharmacologique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif qui touche les cellules souches hématopoïétiques et a pour origine le gène de fusion BCR-ABL issu de la translocation chromosomique t(9,22). Ce gène conduit à l'expression de la kinase BCR-ABL qui active de multiples voies de signalisation dont les facteurs de signalisation Stat5a et Stat5b (Signal Transducers and Activators of Transcription 5a/5b). L'inhibition de Stat5a et Stat5b contribuerait à supprimer la survie, l'autorenouvellement des cellules souches leucémiques et la résistance de ces cellules envers l'Imatinib, le traitement de première ligne de la LMC. Une série de molécules issues de notre chimiothèque a été testée sur Stat5 par le Dr. Fabrice Gouilleux (équipe LNOX, UMR GICC 7292) et l'une d'elle, nommée



CP196i, a été identifiée comme un lead chimique capable d'inhiber la phosphorylation de Stat5 et la croissance de cellule de LMC. La synthèse d'analogues du CP196i nous permet la conception d'inhibiteurs de STAT5 présentant une activité anti-leucémique améliorée.

Ludovic JUEN (IMT Equipe 4 GICC, UMR 7292 CNRS-Univ., Tours) NCC, Inserm U1069, Univ., Tours)

« Le colloque BioTechnoCentre est une excellente opportunité de s'ouvrir à la recherche menée en région Centre. Il est offert aux doctorants la chance de présenter leurs travaux de thèse dans une atmosphère chaleureuse et un cadre magnifique.»

• **Prix « Affiche » Filière A**

Construction modulable d'immunoconjugués homogènes

Les immunoconjugués combinent la spécificité d'un anticorps monoclonal (MAb) et l'activité d'une molécule d'intérêt (principe actif ou sonde fluorescente), via un linker hétérobifonctionnel judicieusement élaboré. Notre technologie de greffage, bioorthogonale, consiste à introduire le linker à la place des ponts disulfures interchaînes, après réduction de ces derniers. Ce procédé devrait pallier les points faibles des précédents ADC (Antibody Drug Conjugate) et aboutir à un immunoconjugué homogène avec un DAR (Drug to Antibody Ratio) de 4 contrôlé, sur tout MAb natif, aboutissant à une

fenêtre thérapeutique optimisée (greffage d'un principe actif) et à des kits de fluorescence reproductibles (greffage d'une sonde). Le linker étant une partie essentielle de cet édifice moléculaire, la mise en place d'une voie de synthèse modulable est nécessaire pour avoir accès à des linkers optimisés pour une application donnée.



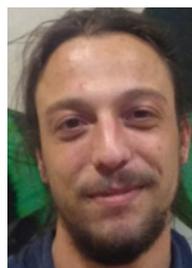
Camille MARTIN (IMT Equipe 4 GICC, UMR 7292 CNRS-Univ., Tours)

« C'est une belle occasion d'élargir ses horizons grâce à la diversité des présentations proposées tout au long des deux journées. C'est également une chance pour nous de pouvoir présenter notre travail tout en passant un agréable moment grâce à l'ambiance très conviviale de ce colloque.»

• **Prix « Affiche » Filière B**

Démonstration fonctionnelle de la nature virale des particules sans ADN de la guêpe parasitoïde *Venturia canescens*

Chez *Venturia canescens*, des particules dépourvues d'ADN produites dans les ovaires accompagnent œufs, lorsqu'ils sont introduits dans l'hôte parasité (une chenille). Ces particules nommées VLP pour «Virus like Particules», ont été décrites comme conférant aux œufs une protection contre la réponse immunitaire de l'hôte parasité permettant ainsi l'éclosion des larves de guêpes dans la chenille. Il a été récemment montré que les VLP sont produites par un virus endogène présent dans le génome de la guêpe. Nos analyses ont montré que la perte de la capacité d'encapsulation d'ADN dans les VLP a fait intervenir une perte sélective de gènes codant pour des composants structuraux des nucléocapsides (ADN viral et protéines de capsides) inactivés par des codons stop. Par ailleurs, l'expression des gènes viraux peut être supprimée par interférence ARN et les résultats



préliminaires obtenus suggèrent que l'expression de certains de ces gènes est sous le contrôle de l'ARN polymérase virale. Cette technique jointe à une batterie de test physiologique va permettre de disséquer les mécanismes de production des VLP et de comprendre leur action.

Matthieu LEOBOLD (IRBI, UMR7261, CNRS-Univ. Tours)
« Le colloque Biotechnocentre est un événement qui permet d'échanger idées, travaux et techniques avec une communauté scientifique très diverse. La convivialité de ce moment permet de faciliter les discussions, ainsi les doctorants repartent enrichis humainement et scientifiquement.»

• **Prix « Affiche » Filière C**

Binding kinetics prediction in virtual screening

Le docking moléculaire joue un rôle de plus en plus important dans les programmes de Drug design. Bien

que les outils de docking puissent prédire avec précision le mode de liaison d'un ligand dans le site actif d'une protéine, l'évaluation de l'affinité de liaison est toujours un problème majeur. Une des limitations les plus importantes est le traitement de la flexibilité des protéines lors de l'amarrage. En outre, la plupart des fonctions de scoring sont souvent corrélées avec des données basées sur les activités sans tenir compte de la cinétique de liaison de ligand (koff et kon).



Ce travail vise à développer une nouvelle méthode *in silico* pour améliorer les performances du docking en tenant compte la flexibilité de la protéine et prédire les constantes de cinétique via la dynamique moléculaire.

Abdennour BRAKA (ICOA/CBM, CNRS, Univ. Orléans)

« Le Biotechnocentre ouvre un espace d'échanges de savoirs et des méthodes en croisant des chercheurs des différentes disciplines voisines dans un cadre convivial et chaleureux. Cette expérience a été très enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Effets opposés de deux alarmines, l'IL-1a et l'IL-33, dans l'inflammation pulmonaire induite par l'ozone

L'ozone est un composant majeur de la pollution environnementale et cause un syndrome d'hyper-réactivité bronchique, semblable à celui retrouvé dans l'asthme. L'inflammation pulmonaire induite par l'ozone chez la souris est caractérisée par la présence de lésions au niveau du tissu épithélial bronchique, une déstabilisation de la barrière épithéliale, l'augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires et l'infiltration des neutrophiles. L'expression des deux alarmines, l'interleukine 1a (IL-1a) et l'interleukine 33 (IL-33) est augmentée chez les souris C57BL/6 contrôles exposées à l'ozone. Ici, nous posons la question du rôle de ces deux alarmines, l'IL-33, à travers son récepteur, ST2, et l'IL-1a, durant l'inflammation pulmonaire induite par une exposition à l'ozone durant 1h à 1ppm.

Nos résultats suggèrent un rôle protecteur de la voie de l'IL-33/ST2 et un rôle proinflammatoire de l'IL-1a. Notre hypothèse est que l'ozone provoque une déstabilisation au niveau de la barrière épithéliale bronchique qui induit une production de signaux de danger, mais aussi d'alarmines. Suite à ces signaux, de nombreuses cellules de cette barrière se nécrosent et relarguent différentes molécules, notamment l'IL-1a et l'IL-33. Nous



cherchons désormais à comprendre quels sont les rôles de ces molécules, au niveau de l'induction et/ou la réparation du dommage causé au niveau des bronches, ainsi que dans le recrutement des neutrophiles.

Chloé MICHAUDEL (INEM, UMR7355 CNRS-Univ., Or-

léans)

« Le biotechnocentre m'a permis de découvrir d'autres strates de la sciences dont je n'étais pas familière et donc d'éveiller ma curiosité. J'ai pu échanger avec des gens venant d'horizons différents, afin de faire évoluer les perspectives de mes recherches, surtout d'un point de vue technique. »

• **Prix « Affiche » Filière D**

La parentalité chez les termites : comment le roi et la reine investissent dans leur descendance chez deux espèces de termites invasive et native en France ?

Les soins parentaux permettent aux individus d'augmenter la survie de leur descendance et donc leur chance de transmettre leur patrimoine génétique. Dans notre étude nous avons étudié l'investissement du couple royal de termite dans sa descendance chez deux espèces : une invasive (*Reticulitermes flavipes*) et une native (*Reticulitermes grassei*). Grâce à un dispositif optimisé par nos soins nous avons suivi 300 couples royaux issus de leur environnement naturel. Un suivi photographique et vidéographique durant les six mois suivant le croisement des individus nous a permis de comparer la dynamique de ponte et les interactions comportementales au sein de chaque couple entre ces deux espèces. Nous avons ainsi observé que *R. grassei* pont moins mais plus tôt que *R. flavipes*, qu'elle survit moins longtemps, et qu'elle prend plus soin des œufs que de ses juvéniles contrairement à *R. flavipes* qui présente le schéma de soin parental inverse. Nous en avons ainsi conclu que *R. flavipes* a un meilleur succès de fondation colonial que *R. grassei*, ce qui pourrait



expliquer en partie son fort potentiel invasif en France. Nous avons également conclu que les reproducteurs de ces deux espèces présentent un système de soin biparental, relativement rare chez les insectes et dans le règne animal.

Lou BROSETTE (IRBI, UMR7261, CNRS-Univ. Tours)

« Le colloque Biotechnocentres est une occasion de découvrir les travaux scientifiques réalisés dans la région dans d'autres domaines que le nôtre. Cela permet d'ouvrir son esprit à d'autres visions de la science et à d'autres méthodes de réflexion qui peuvent être bénéfiques par la suite dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire d'une problématique par exemple. Je rajouterais également que les événements gratifiants les étudiants en thèse sont relativement rares, j'ai donc apprécié l'effort de Biotechnocentres pour mettre en avant le travail des jeunes chercheurs. »

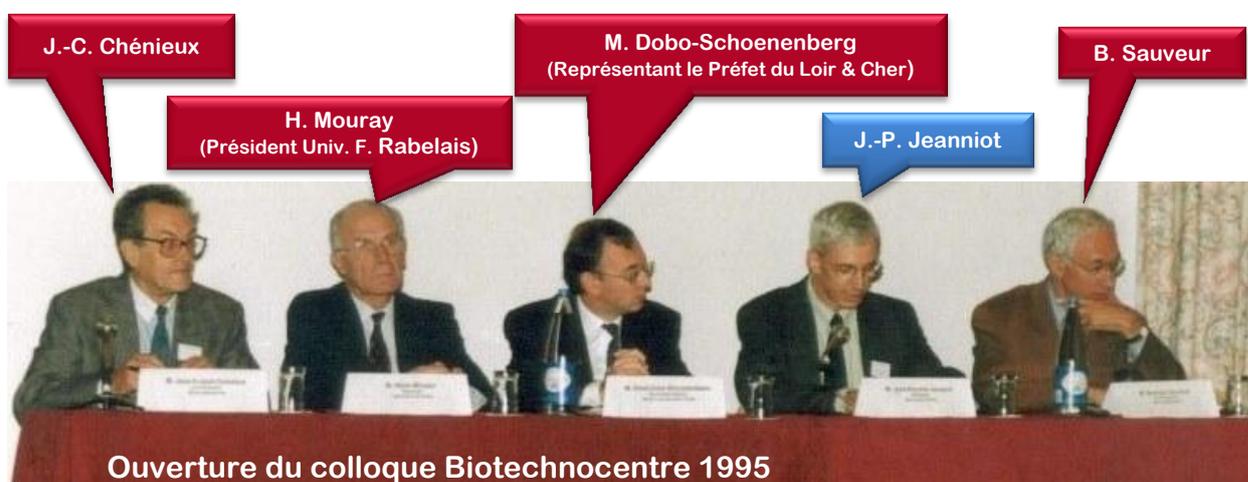
Hommage à Jean-Philippe JEANNIOT

Jean-Philippe Jeanniot nous a quittés le 30 Décembre dernier. C'est une bien triste nouvelle pour toute la famille Biotechnocentre.

Directeur de recherches chez Servier à Orléans, Jean-Philippe Jeanniot fût de ces chercheurs du secteur privé qui ont fait ce que Biotechnocentre est devenu : un creuset entre le public et le privé que beaucoup d'autres régions françaises nous envient...

Jean-Philippe (1943-2015) est d'abord un scientifique reconnu, titulaire de deux doctorats (Chimie Organique à Orsay, Sciences Pharmaceutiques à Toulouse).

Plus précisément il devint un spécialiste de la pharmacocinétique avec une brillante carrière dans l'industrie pharmaceutique, d'abord chez Clin-Midy/ Sanofi, puis chez Servier où il fût Directeur de division pharmacocinétique puis Coordinateur scientifique de la pharmacocinétique au sein du groupe et de la sous-traitance.



Dans la tradition qui lie Biotechnocentre avec les grands groupes de recherche du secteur privé en Région Centre, il fût coopté dès 1994 au Conseil d'Administration de Biotechnocentre, prenant la suite, dans la « filière » Servier, de Bernard Marchand puis de Christian Sauveur.

Les qualités de Jean-Philippe, sa personnalité attachante, sa finesse d'esprit, sa rigueur s'exprimèrent très vite dans les fonctions de Trésorier à l'époque où, de 1990 à 2007, Biotechnocentre lançait avec succès des Appels à Projets collaboratifs entre équipes de statuts différents qui ont permis de créer des rapprochements historiques.

Jean-Philippe Jeanniot fût élu Président de Biotechnocentre en 1995 (la photo ci-après éveillera quelques souvenirs aux plus anciens d'entre vous), année marquée par l'édition d'un Annuaire Biotechnocentre recensant 138 équipes de recherches publiques ou privées dans notre secteur d'activité en Région Centre.

Il donna le meilleur de lui-même et, de par sa casquette de chercheur du privé, permit à Biotechnocentre d'accroître sa reconnaissance par le Conseil Régional en dégageant notre structure d'une emprise académique qui, pour certains, allait de soi.

Jean-Philippe a transmis en l'an 2000, avec le succès que l'on sait, le flambeau à Marc Bertrand.

Nous adressons à sa famille toute notre reconnaissance et nos pensées attristées.

J-C Chénieux

Biomolécules & Biotechnologies Végétales (BBV)



Biomolécules Biotechnologies Végétales

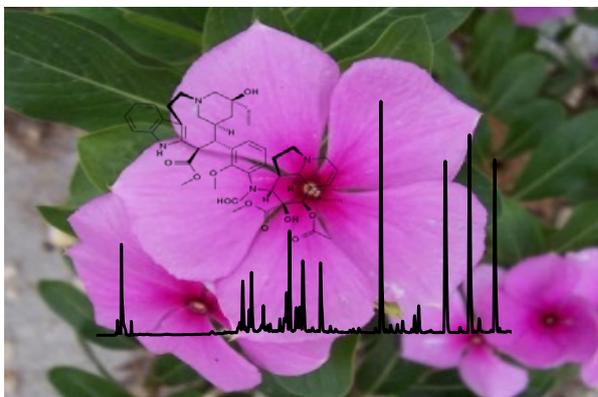
L'unité EA2106 « Biomolécules et Biotechnologies Végétales » (BBV) est une équipe propre de l'Université François-Rabelais de Tours. Elle regroupe plus de 35 membres dont 25 permanents (enseignants-chercheurs et personnels techniques) appartenant soit à l'UFR des Sciences et Techniques soit à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques, 7 doctorants, 2 post-doctorants et des stagiaires de courtes ou longues durées de diverses nationalités.

La réunification au sein d'une même équipe des laboratoires des sciences du végétal de l'Université de Tours date de 1987, alors sous la direction du Pr Jean-Claude Chénieux. Cette équipe, reconnue Equipe d'Accueil (EA2106) en 1998, a été regroupée sur un même site géographique à la Faculté de Pharmacie du campus Grandmont de Tours en 2004 sous l'impulsion du Pr Marc Rideau, alors son directeur. Dirigée ensuite par le Pr Benoit St-Pierre (2004-2011) et actuellement par le Pr Nathalie Guivarc'h, l'équipe a approfondi son domaine thématique de recherche principal sur la capacité des végétaux à produire des molécules hautement spécialisées, parfois très complexes, dont les activités biologiques sont impliquées dans la défense naturelle des végétaux mais présentent également un intérêt pour l'homme dans les domaines de la santé, du bien-être ou encore de l'agronomie. L'objectif de BBV est d'élucider les mécanismes gouvernant la biosynthèse de ces composés afin de développer des approches biotechnologiques visant à produire les métabolites d'intérêt par les plantes ou des microorganismes. Dans ce contexte, BBV développe 4 principaux projets de recherche.



1- Caractérisation du métabolisme alcaloïdique

De par 25 années de recherche, BBV a acquis une très grande expertise des métabolismes alcaloïdiques végétaux et en particulier celui de la pervenche de Madagascar (Catharanthus roseus). Cette plante synthétise des alcaloïdes cytotoxiques tels la vinblastine et la vincristine dont le pouvoir anticancéreux est depuis longtemps utilisé dans de nombreux protocoles thérapeutiques. Les alcaloïdes étant produits en très faibles quantités par la plante, il s'est avéré déterminant d'approfondir les connaissances sur ce métabolisme complexe, afin de développer des approches alternatives visant à produire ces composés à un coût compatible avec un développement industriel. Sur les 40 étapes enzymatiques que comporte cette voie de biosynthèse, BBV



La pervenche de Madagascar. C'est une plante tropicale produisant des alcaloïdes au pouvoir anticancéreux très puissant et utilisés dans de nombreuses thérapies.

a ainsi contribué à l'identification et la caractérisation de plus de 15 gènes dont principalement ceux impliqués dans les étapes précoces de synthèse des alcaloïdes.

Ce travail d'élucidation systématique s'appuie actuellement sur l'emploi d'analyses bioinformatiques massives de données transcriptomiques et génomiques, disponibles ou générées par BBV, permettant l'identification de gènes candidats dont la caractérisation est ensuite entreprise par des approches d'extinction d'expression génique induite par des vecteurs viraux ou technique VIGS (Plant Physiology, 2013, 163: 1792-1803 ; BMC Genomics, 2015, 16:619). Fort de la maîtrise de ces outils et dans le cadre d'une collaboration de plusieurs années avec le laboratoire du Dr Sarah O'connor (John Innes Centre- Angleterre), BBV a ainsi œuvré à la caractérisation de plusieurs enzymes clefs de la synthèse alcaloïdique (Nature 2012, 492: 138-142 ; Chem. and Biol., 2015, 22: 336-341). C'est également l'interaction entre ces deux laboratoires qui a permis une avancée marquante dans la bio-ingénierie de la synthèse des alcaloïdes via la construction de la première souche de levure *Saccharomyces cerevisiae* produisant des alcaloïdes par transfert de 14 gènes végétaux (Proc Natl Acad Sci USA. 2015, 112: 3205-10).

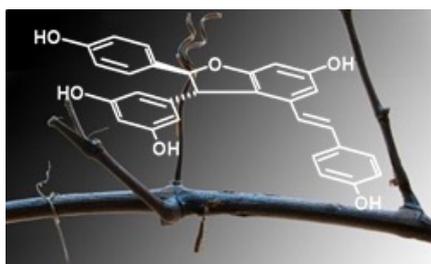
Au cours de ces dix dernières années, une des spécialisations de BBV a également été d'étudier l'organisation et la localisation des enzymes de la voie de biosynthèse des alcaloïdes à l'échelle de la plante, des tissus, de la cellule et des organites. Ces travaux ont conduit à proposer un schéma architectural du

métabolisme alcaloïdique se révélant être, actuellement, le modèle le plus abouti et le mieux décrit pour une voie de biosynthèse de métabolites spécialisés (Current Opinion in Plant Biology, 2014,19: 43-50). L'ensemble de ces travaux bénéficie du soutien de la Région Centre Val de Loire via le projet d'initiative académique ABISAL, auquel est également associé le laboratoire LBLGC de l'Université d'Orléans.

2- Caractérisation et utilisation du métabolisme des polyphénols

Les polyphénols de la vigne à la base d'extraits à action antifongique

Dans la famille des polyphénols, les stilbénoides sont des molécules du métabolisme spécialisé restreintes à quelques espèces dans le règne végétal, dont la vigne *Vitis vinifera* L.. Ils participent aux réactions de défense de la plante contre les microorganismes, mais une attention croissante est portée sur ces composés bioactifs du fait de leur intérêt potentiel pour la santé humaine et pour l'agriculture durable. En particulier, les activités anti-phytopathogènes des stilbénoides permettent d'envisager des extraits naturels enrichis en stilbénoides comme de bons candidats pour le remplacement de produits phytosanitaires classiques. Chez la vigne, les stilbénoides sont principalement stockés dans les organes lignifiés comme les sarments. Ce coproduit de la viticulture, généré en grande quantité en hiver, devient de ce fait une bio-ressource potentiellement valorisable. A travers le projet ACTISARM soutenu par la Région Centre Val de Loire, BBV en collaboration avec le Vinopôle vise à caractériser les stilbénoides dans les sarments de vigne et développer des extraits enrichis en polyphénols actifs.



Les sarments de vigne, une source de stilbénoides. Issus de la taille, ils accumulent des stilbénoides dont l'activité biologique peut être utilisée pour faire des produits phytosanitaires naturels.

Dans ce cadre, l'activité antifongique spécifique de certains stilbénoides ainsi que plusieurs paramètres influençant la composition en stilbénoides des sarments ont d'ores et déjà été identifiés par BBV (J of Nat. Prod. 2014, 77, 1658-1662 ; J of Agricultural and Food Chemistry 2015, 63, 1631-1638 et 8472-8477). La poursuite de cette étude, basée sur le projet régional VITI'ACTIF, vise désormais la sélection de sarments d'intérêts par criblage métabolomique dans une vaste collection génétique. Cette approche

permettra de sélectionner des génotypes suivant l'activité biologique recherchée mais aussi de contribuer à définir des phénotypes métaboliques selon le terroir viticole. Ce dernier point a depuis 3 ans engagé BBV dans un projet transversal avec les sciences humaines, le projet VITITERROIR, inscrit dans l'ARD2020 Intelligence des patrimoines.

Les polyphénols du pommier un moyen de lutte naturelle

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques abondants et ubiquitaires chez les plantes. Ces polyphénols ont été caractérisés comme des acteurs majeurs dans l'adaptation des plantes aux contraintes environnementales, notamment en jouant un rôle de type phytoalexine. Bien qu'aucune donnée fonctionnelle n'existe chez le pommier *Malus domestica* L., cette espèce constitue un modèle d'intérêt puisque le métabolisme phénolique y est relativement important. Par exemple, les feuilles et fruits du pommier accumulent de grande quantité de phloridzine. Cette dihydrochalcone spécifique du pommier est connue pour ses bienfaits sur la santé humaine et son pouvoir sucrant, cependant, son rôle physiologique dans la plante reste mal connu. Une fonction dans les réponses de défense du pommier est depuis longtemps supposée au vu de ses activités anti-microbiennes, mais aucune donnée expérimentale in vivo ne vient confirmer clairement cette hypothèse. Le pommier constitue une espèce d'intérêt en Région Centre Val de Loire où l'arboriculture fruitière y est très développée. Ainsi, le transfert de notre savoir-faire sur l'étude du métabolisme phénolique du pommier revêt une importance tant au niveau fondamental que pour les applications agronomiques qui en découlent. Les récentes données disponibles de séquençage du génome de *Malus domestica* ont permis de développer, à l'identique de ce qui se fait sur la Pervenche de Madagascar, des analyses bioinformatiques massives de données transcriptomiques et génomiques ainsi que la mise en place d'outils de transformation transitoire par VIGS chez cette espèce, ce qui offrent actuellement des perspectives prometteuses d'une caractérisation fonctionnelle in planta des composés phénoliques du pommier.

3- Développement d'outils biologiques ou méthodologiques

Des biosenseurs de cytokinine

BBV développe de longue date une expertise sur le rôle des cytokinines (CK) d'une part dans la régulation du métabolisme spécialisé, et d'autre part dans les mécanismes d'interaction entre les plantes et divers organismes pathogènes (bactéries, champignons, insectes). Ce deuxième aspect est actuellement soutenu par la Région Centre Val de Loire à travers le projet d'Initiative Académique SiSCyLi établi en collaboration avec le laboratoire LBLGC de

l'Université d'Orléans et bénéficiant également de collaborations avec l'IRBI de Tours et l'INRA d'Angers. Les travaux ont mis en évidence l'implication des récepteurs aux CK dans la réponse des plantes, en particulier le pommier, face à divers micro-organismes pathogènes (bactéries, champignons), et ont également révélé une sécrétion de CK par ces mêmes pathogènes, chez lesquels cette production pourrait être liée à leur pathogénicité (J of Chemical Ecology, 2014, 40:826-835). Grâce à l'ensemble des résultats combinés, le projet a permis de faire émerger le concept d'un biosenseur de CK. C'est-à-dire un outil biotechnologique simple, sélectif, ultrasensible (détectant des quantités infimes de CK) rapide, peu coûteux et applicable directement sur une matrice biologique non purifiée (surnageant bactérien par exemple). Ce biosenseur, en cours d'optimisation, sera proposé comme alternative biotechnologique aux méthodes conventionnelles d'analyse des CK par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

Piégeage des protéines prénylées

L'étude de la régulation du métabolisme spécialisé des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar a permis à BBV de mettre en évidence il y a une dizaine d'années le rôle d'une modification de protéines par lipidation (avec un groupement prényl). Si les enzymes catalysant cette réaction ont été bien étudiées peu d'informations sont disponibles sur les protéines cibles de ces modifications. BBV vient d'adapter aux cellules végétales une méthode originale de type « tagging-via-substrate », utilisant des sondes lipidiques marquées, pour capturer et identifier des protéines prénylables (Plant Cell Env., 2016, 39 : 185-98). Cette approche est très prometteuse pour une investigation plus approfondie des mécanismes d'action des protéines prénylables dans la plante. Ainsi, par cette approche, BBV a identifié une protéine associée à une modification du métabolisme lipidique dans la graine. Ces modifications présentent des traits agronomiques particulièrement intéressants qui seront approfondis via une thèse Région Centre Val de Loire à partir de septembre 2016. L'objectif de BBV est d'appliquer à plusieurs organes et plantes cette technique afin de mieux comprendre les fonctions physiologiques de cette lipidation de protéines en relation avec le métabolisme végétal.

4- Bioproduction par biotechnologie de métabolites d'intérêt

Les études moléculaires et biochimiques portant sur les métabolismes spécialisés sont réalisées sur des plantes entières et/ou sur des tissus et cellules végétales cultivés in vitro. Ainsi, depuis le milieu des années 80, BBV a mis en place diverses cultures cellulaires aboutissant à la constitution d'un souche de cellules issues de plantes tropicales et médi-

nales. De par son expertise dans ce domaine, BBV participe actuellement à plusieurs projets avec des partenaires industriels de la cosmétique. Ces projets ont pour but de développer des cultures cellulaires et d'étudier leurs conditions de culture afin d'optimiser la production de biomasse et/ou de métabolites d'intérêt.

Les cultures de tissus et cellules végétales montrent quelquefois leur limite dans la production de méta-



Lignées de cellules végétales à croissance indéfinie. Elles sont capables de produire des métabolites spécialisés différents comme ici des pigments.

bolites spécialisés complexes comme certains alcaloïdes de la Pervenche par exemple. C'est pourquoi, depuis 2008, BBV a élargi son champ d'application en s'engageant dans l'ingénierie métabolique de microorganismes. Ainsi, BBV a développé des compétences en génétique des levures (*Candida guilliermondii* et *Saccharomyces cerevisiae*). Les outils moléculaires de transfection et d'expression de gènes ouvrent désormais la voie à l'implémentation de modules métaboliques d'origine végétale dans ces microorganismes en vue de produire des métabolites spécialisés. Le pôle d'ingénierie métabolique de BBV sera renforcé par l'arrivée prochaine de deux enseignant-chercheurs possédant une expertise dans le domaine de la biologie synthétique au travers de leurs compétences en génétique des levures et génie des bio-procédés.

Par ailleurs, fort de ses acquis et de l'élargissement de ses compétences, BBV sera en mesure de diversifier la palette de ses activités de recherche sur les métabolites spécialisés finaux (terpènes, polyphénols, et alcaloïdes) sur des syntons métaboliques ou encore sur les biosenseurs. Le développement de ces projets s'inscrit en particulier dans des objectifs des ARD2020 biomédicaments et Cosmétosciences.



Pr Nathalie Guivarc'h

Directrice de BBV, Université François Rabelais de Tours

Nathalie.guivarch@univ-tours.fr

Site web : bbv-ea2106.sciences.univ-tours.fr

Le professeur Philippe Roingeard et son équipe récompensés pour la mise au point d'un vaccin prophylactique bivalent contre les virus des hépatites B et C *

Des progrès majeurs ont été réalisés dans les traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC), avec la mise au point d'antiviraux à action directe très efficaces. Récemment, les médias ont très largement relayé la mise au point de ces nouvelles molécules, tout en mettant en avant que ces traitements sont très coûteux et vont peser de manière très importante sur les dépenses de santé. De fait, ces nouveaux traitements ne permettront sans doute pas de traiter les 180 millions de personnes chroniquement infectées par le VHC à l'échelle mondiale. On peut espérer que des génériques et/ou des accords avec les industriels vont faire progressivement baisser les coûts de ces molécules. Cependant, les personnes chroniquement infectées par le VHC ignorent le plus souvent qu'elles sont porteuses chroniques du virus. Elles ne sont donc pas prises en charge médicalement et sont par ailleurs susceptibles de transmettre le virus à des sujets sains. Si l'infection par le VHC n'est pas détectée lors d'un examen de médecine préventive, la maladie ne se révèle que plusieurs années après l'infection, bien souvent sous la forme d'une hépatite chronique active ayant induit des lésions hépatiques. A ce stade, les traitements antiviraux sont beaucoup moins efficaces, l'élimination du virus ne permettant pas toujours d'enrayer le développement d'une cirrhose et d'un cancer du foie. Le coût d'un dépistage de ces infections et de leur traitement, même avec des molécules dont les prix auront sensiblement baissé, sera considérable. Par ailleurs, l'OMS estime que près de 4 millions de nouvelles infections par le VHC surviennent tous les ans dans le monde. Ce problème de santé publique n'est pas confiné aux pays en développement, puisque le CDC estime que près de 18000 nouvelles infections ont lieu tous les ans aux USA, soit une toutes les trente minutes. Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un vaccin prophylactique contre le VHC est un enjeu majeur. Un tel vaccin représente le meilleur espoir de pouvoir contrôler l'épidémie à l'échelle mondiale, ainsi qu'une opportunité de diminuer considérablement les dépenses de santé liées aux traitements des infections chroniques par le VHC.

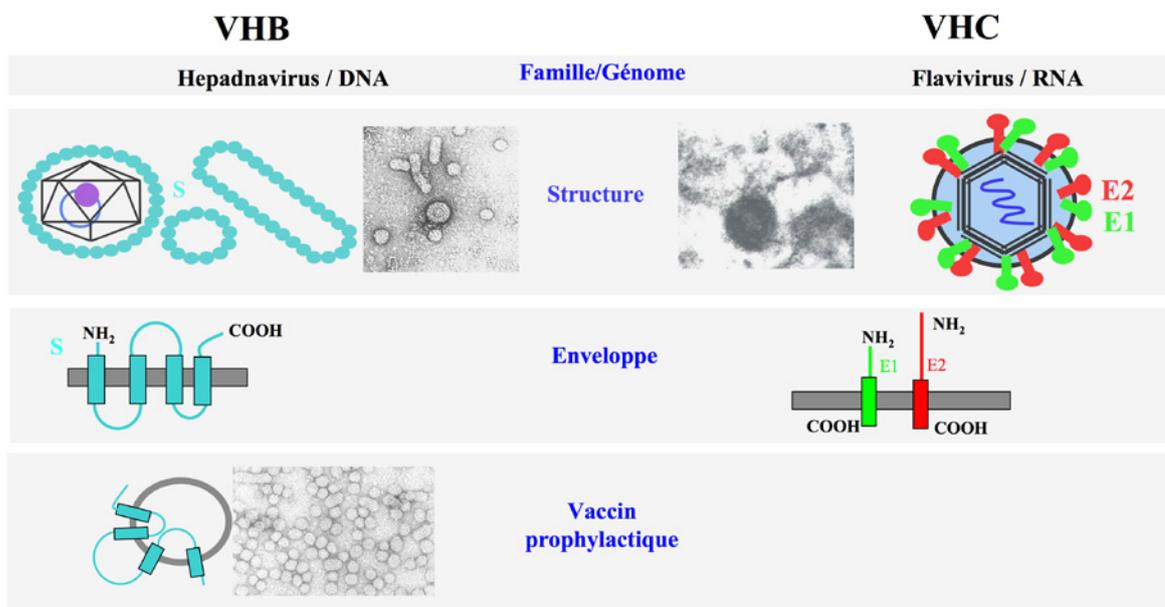


Figure 1. Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite B (VHB) circule toujours accompagné de particules d'excès d'enveloppe, prenant la forme de billes et bâtonnets. Ce phénomène est lié aux propriétés remarquables de sa protéine d'enveloppe (S, pour surface) qui s'auto-assemble pour former des structures particulières. Ces particules qui contiennent uniquement la protéine S du virus sont sécrétées mais elles sont non-infectieuses et représentent la base du vaccin contre le VHB. Les protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite C (VHC) sont au contraire retenues dans les compartiments intracellulaires et sont très difficiles à purifier.

Les travaux de l'équipe de M. Houghton à Novartis ont démontré que pour élaborer un vaccin contre ce virus, les protéines d'enveloppe constituent un bon immunogène pour induire des anticorps neutralisant le virus. Le problème rencontré par les chercheurs jusqu'alors est que ces protéines sont très difficiles à produire et à purifier pour réaliser un vaccin disponible à grande échelle. A la différence, il existe un vaccin très efficace contre le virus de l'hépatite B (VHB), car la protéine d'enveloppe de ce virus est capable à elle seule de former des petites particules vaccinales (Figure 1).

L'U966 a mis au point des protéines chimères entre les enveloppes du VHB et du VHC qui elles aussi ont la propriété de s'auto-assembler en particules vaccinales. Ces particules ressemblent à celles du vaccin contre le VHB (elles peuvent être purifiées de la même façon) et ont l'avantage de contenir la totalité des protéines d'enveloppe du VHC (Figure 2).

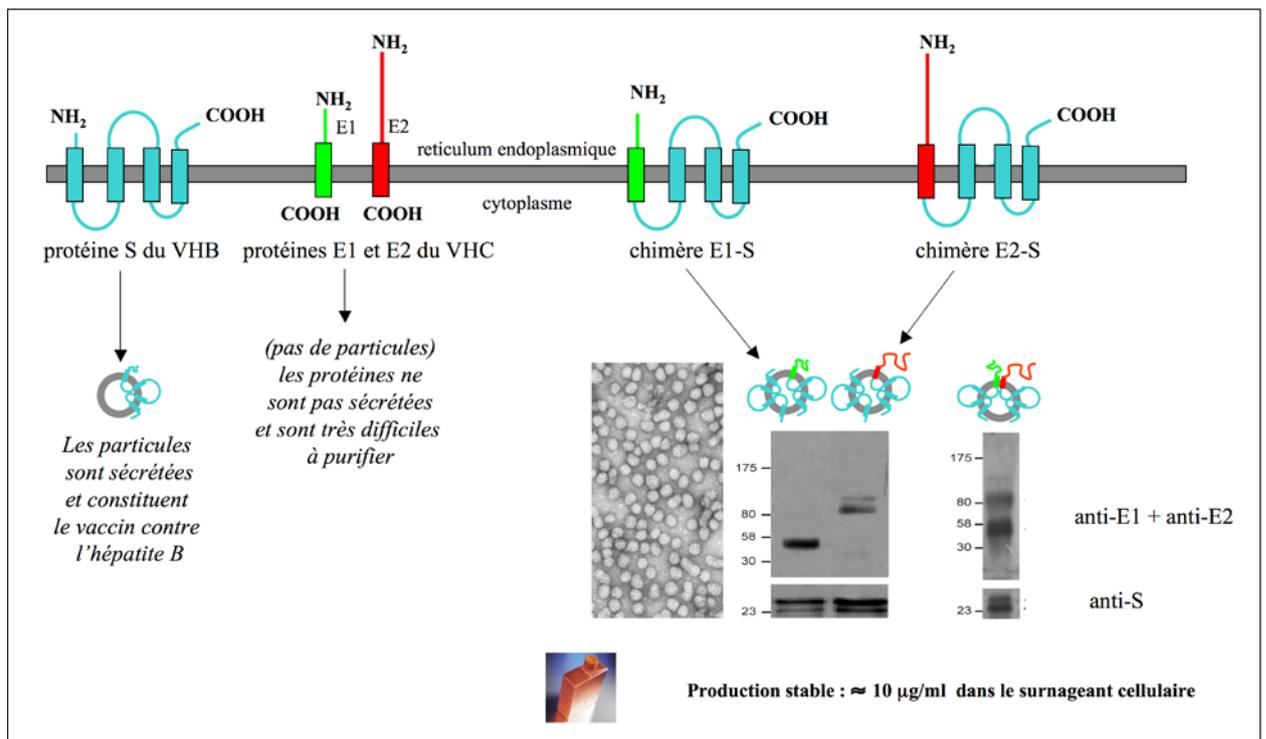


Figure 2. Principe des particules chimères d'enveloppe

Exprimées en cellules de mammifère de type CHO, les protéines chimères d'enveloppe VHB-VHC sont stablement sécrétées sous forme de particules sous-virales d'enveloppe qui constituent la base d'un vaccin bivalent.

Ces travaux de mise au point de particules chimères ont constitué un aboutissement de recherches plus fondamentales réalisées au sein de l'U966 et portant sur la morphogenèse des deux virus, le VHB et le VHC. Ils illustrent le fait que notre recherche fondamentale réalisée au cours des dernières années a été très utile en amont pour déboucher sur une recherche plus appliquée, comme de mettre au point un vaccin. En effet, dès 2007, nous avons montré que la protéine de capside du VHC constitue le moteur du bourgeonnement de ce virus (Hourieux et al., Cell Microbiol 2007), à la différence du VHB, pour lequel la protéine d'enveloppe est capable de bourgeonner spontanément. Dans le même temps, nous avons créé les outils nous permettant d'étudier finement les mécanismes de bourgeonne-

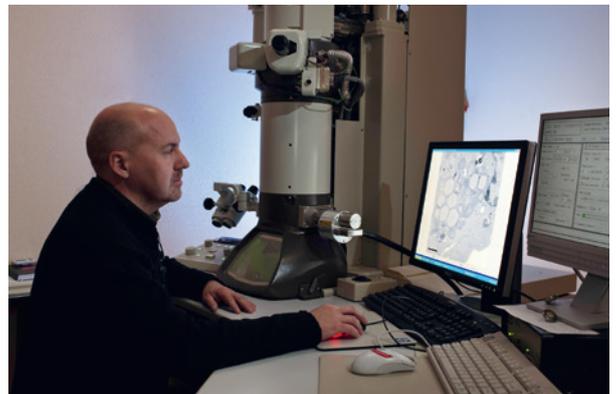
ment de la protéine d'enveloppe du VHB en particule sous-virale d'enveloppe (Patient et al., J Virol 2007 & Cell Microbiol 2009). L'observation de mécanismes de morphogenèse complètement différents pour ces deux virus nous a naturellement conduits à l'idée de mettre au point des particules chimères d'enveloppe VHB-VHC, qui permettent de résoudre les problèmes de production et de purification des protéines d'enveloppe du VHC évoqués ci-dessus. Les outils mis au point pour étudier l'assemblage des protéines d'enveloppe du VHB ont été cruciaux pour identifier les conditions permettant d'obtenir un assemblage des protéines chimères d'enveloppe VHB-VHC en particules sous-virales (Patient et al., N Biotechnol 2009).

Nous avons pu ensuite montrer que ces particules chimères peuvent induire en modèle animal (souris, lapins) des anticorps qui neutralisent in vitro différents génotypes du VHC (Beaumont et al., *Hepatology* 2013, *Human Vaccin Immunother* 2013, *PLoS One* 2016). Bien que les particules chimères contenaient une enveloppe de VHC de génotypes 1a, tous les génotypes testés étaient neutralisés, même si la neutralisation était plus efficace pour les génotypes 1a et 1b, comparés aux génotypes 2a et 3a, plus distants génétiquement. Par ailleurs, les particules vaccinales induisent une réponse équivalente à celle induite par un vaccin commercial contre l'hépatite B. Ceci renforce l'idée que de telles particules vaccinales pourraient se substituer au vaccin actuel contre l'hépatite B, avec l'immense avantage de pouvoir aussi protéger contre le VHC, pour lequel il n'existe pas de vaccin. Ces particules ont aussi l'avantage de pouvoir être produites comme celles du vaccin contre le VHB, réduisant les délais et coûts de mise au point industrielle d'un tel vaccin. Enfin, ce vaccin pourrait être un vaccin « bivalent », protégeant à la fois contre le VHB et le VHC, ce qui a du sens puisque ces deux virus sont transmis par exposition à du sang contaminé.

Nous avons également démontré qu'une immunisation préalable avec le vaccin contre l'hépatite B ne gêne pas l'induction des anticorps anti-HCV par nos particules chimères d'enveloppe VHB-VHC (Beaumont & Roingeard, *Vaccine* 2015). Ce résultat est important car de nombreux pays ont adoptés la vaccination contre l'hépatite B dès la naissance. De fait, ce vaccin bivalent pourrait être utilisé soit en première intention pour induire une immunité contre les deux virus, soit en rappel de vaccination hépatite B pour restimuler la réponse immunitaire contre le VHB et induire une immunité protectrice contre le VHC.

*** Ces travaux ont fait l'objet d'un prix de l'Académie Nationale de Médecine (le prix Drieu-Cholet) en décembre 2014, et d'un prix de la Fondation de France (le prix Jean Valade) en janvier 2016.**

Dans la continuité de ces travaux, notre équipe développe la production, sur le même principe, de particules chimères portant l'enveloppe de VHC de différents génotypes (notamment les génotypes 1b, 3a et 4a qui sont les plus courants), avec l'idée que l'immunisation avec un mélange de particules pourrait augmenter la réponse cross-neutralisante inter-génotypes. Ces travaux devraient permettre d'améliorer notre stratégie vaccinale pour la rendre encore plus efficace. Avec le soutien de la Société d'Accélération du Transfert de Technologie (SATT) Grand Centre, nous allons réaliser un essai de ce vaccin en modèle primate, pour étudier sa tolérabilité et son efficacité dans un modèle animal le plus proche possible de l'homme. Il sera néanmoins nécessaire à terme d'identifier un partenaire industriel pour produire ces particules vaccinales en conditions GMP (Good Manufacturing Practices) et envisager un essai de phase I chez l'homme.



Pr Philippe Roingeard, INSERM U966,
Université François Rabelais & CHRU de Tours

Appels à projets Région Centre-Val de Loire 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.



Dans le cadre de l'appel à projets « Ambition Recherche et Développement 2020 » (ARD 2020) dont les objectifs étaient de favoriser en région l'émergence d'un nombre limité de pôles de recherche et de développement d'envergure internationale en lien avec le développement économique du territoire, quatre programmes ont été retenus dont deux sur le thème des sciences du vivant : Biomédicaments (en 2013) et Cosmétosciences (en 2015). La phase 1 de ces programmes se termine en 2017 et une réflexion est en cours pour préparer la phase 2 2017 – 2020.

Dans le cadre de son partenariat avec les universités (COMUE Centre-Val de Loire Université, CVLU) 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 CVLU),
- 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).

L'APR IA avait été ouvert pour compenser le fait que l'ancien CPER 2007-2013 était terminé et en attendant le nouveau pour permettre aux établissements de faire des acquisitions d'équipements. En concertation avec les établissements, il a été décidé de conserver les APR-IA et de ne pas tout repasser en CPER 2014-2020. Les résultats concernant l'APR-IA 2015 sont connus seulement depuis fin octobre 2015 et ne figurent donc pas dans la lettre d'information n°63. Dorénavant et en accord avec les établissements, l'APR-IA n'aura lieu que tous les deux ans pour le même montant qu'auparavant et il n'y en aura pas en 2016.



Dernier projet IR retenu (commission d'octobre 2015)

• **MIR-TANGo**

MicorARNs ciblés pour normaliser l'angiogenèse tumorale et améliorer les traitements anticancer

Porteur : Catherine GRILLON

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), UPR4301 CNRS, Orléans (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€

(coût total prévu : 329 k€)

Liste des projets IA retenus

Projet de recherche

• **BPCO-LYSE**

Protéolyse et remodelage des voies respiratoires dans la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Porteur : Fabien LECAILLE

Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), UMR 1100 Inserm-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 260 k€

(coût total prévu : 372 k€)

• **BIORESA**

BIOmarqueurs de la RESsistance aux Antidépresseurs

Porteur : Catherine BELZUNG

Imagerie et Cerveau (IC), UMR 930 Inserm-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 210 k€

(coût total prévu : 642 k€)

- **CaLVIC**

Caractérisation du Lipidome du VIH-1 et du VHC

Porteur : Eric PIVER

Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIH), UMR 966 Inserm-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 120 k€

(coût total prévu : 427 k€)

- **Xylobiotic**

Écologie des communautés microbiennes symbiotiques dans les populations invasives d'insectes xylophages

Porteur : Franck DEDEINE

IRBI, UMR 7261 CNRS-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 150 k€

(coût total prévu : 529 k€)

- **IMACERVOREPRO**

Imager la plasticité du cerveau reproducteur

Porteur : Matthieu KELLER

Unité de Physiologie de Reproduction et des Comportements (PRC), UMR 0085 INRA-CNRS-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 330 k€

(coût total prévu : 696 k€)

Acquisition d'équipements

- **Système ultrasonore multivoies pour la thérapie et la délivrance de médicaments**

Porteur : Ayache BOUAKAZ

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

Subvention Région : 62 k€

(coût total prévu : 62 k€)

- **Enceinte climatique réfrigérée, robotisée et pilotée**

Porteur : Gilles PAINTAUD

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

Subvention Région : 80 k€

(coût total prévu : 220 k€)

- **Plateformes de recherche translationnelle - Grand Campus CHRO**

Porteur : Olivier MARTIN

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

Subvention Région : 320 k€

(coût total prévu : 466 k€)

- **Trieur de cellules à très grande vitesse**

Porteur : Catherine TARAGNAT

Infectiologie et Santé Publique (ISP), UMR 1282 INRA-Univ., Tours (37)

Subvention Région : 150 k€

(coût total prévu : 450 k€)

Recrutements Post-Doctorants

- **Inhibition du récepteur P2X7 exprimé dans les cavéoles de cellules cancéreuses mammaires invasives par modulation de son environnement lipidique pour prévenir le développement métastatique**

Porteur : Sébastien ROGER

Nutrition, Croissance et Cancer (NCC), UMR 1069 Inserm-Univ., Tours (37)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 48 k€

(coût total prévu : 357 k€)

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

- **ACM Pharma** (créée en 1990)

dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga

30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde

Tel : 02 38 90 41 01

« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »

www.acmpharma.com

- **AdEchoTech** (créée en 2008)

dirigée par Eric Lefebvre

Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce

Tel : 0820 20 50 66

« Télé-échographie robotisée »

www.adechotech.fr

- **Agro-Bio** (créée en 1975)

dirigée par Michel Canton - Groupe Stago

2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin

Tél : 02 38 64 83 50

« Immunotechnologie et anticorps ».

www.agro-bio.fr

- **Artimmune** (créée en 2009)

dirigée par Fabrice Trovero

Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans

Tel : 02 38 69 48 63

« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets précliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »

www.artimmune.com

- **Bertin Pharma** (créée en **2010**)
dirigée par Xavier Morge
10 av Claude Guillemin, 45071 Orléans cedex.
Tél : 02 38 76 20 60. Anciennement Biotec Centre
« CRO spécialisée en pharmacocinétique, toxicocinétique, bioanalyse et métabolisme des médicaments. 1^{ère} PME à proposer des prélèvements biologiques automatiques chez l'animal non stressé, non anesthésié »
www.bertinpharma.com

- **Biocreation Cosmetic** (créée en **2008**)
dirigée par Carole Geraci
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou
Tel : 02 37 53 32 01
« Mises au point de formulations cosmétiques »
www.biocreation-cosmetic.fr

- **Biozocal** (créée en **2007**)
dirigée par Caroline Trinel-Marionnet
Siège : 25 rue de Blois, 41230 Soings en Sologne.
Tél : 02 54 74 35 61
« Fabrication de parfums et cosmétiques »

- **Cebiphar** (créée en **2008**)
dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga
1, rue de la Bodinière, 37230 Fondettes
Tél : 02 47 42 48 48
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »
www.cebiphar.com

- **CERB** (créée en **1973**)
dirigée par Serge Richard
Siège : Chemin de Montifault, 18800 Baugy
Tel : 02 48 23 00 23
« CRO : études précliniques en pharmacologie et toxicologie »
www.cerb.fr

- **Chimex** (créée en **1996**)
dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours
Tél. : 02 47 62 83 83
« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »
www.madeinchimex.com

- **Eydo Pharma** (créée en **2005**)
dirigée par Elisabeth Rossines
41 rue Noël Ballay, 28000 Chartres
Tél : 02 37 22 19 40
« Produits antibactériens et des antifongiques, à base d'huiles essentielles et de molécules naturelles végétales »
www.eydo.eu/fr/

- **Galenus Regeneratio** (créée en **2014**)
dirigée par Laurent Mousseau
Siège : 30 rue André Theuriet, 37000 Tours
Tel : 02 18 75 27 00
« Diagnostic In Vitro dans le domaine de l'allergie et des maladies auto-immunes »
www.galenus-regeneratio.fr/

- **Glycodiag** (créée en **2005**)
dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1er étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tel : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com

- **GreenPharma** (créée en **2000**)
dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans
Tel : 02 38 25 99 80
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »
www.greenpharma.com

- **Key-Obs** (créée en **2000**)
dirigée Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero
Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 64 60 68
« Etudes précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »
www.key-obs.com

- **Laboratoires NAO** (créée en **2010**)
dirigé par Celie Troussard, présidente
16 rue Blaise Pascal, 45800 St Jean de Braye
Tél : 02 38 86 37 85
« Laboratoire cosmétique et capillaire »
www.laboratoires-nao.fr/

• **Laboratoires TEANE** (créée en **2008**)
dirigé par Agnès Ducrocq
111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet
Tel : 02 38 25 33 75
« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »

www.teane.com

• **Laboratoires TERALI** (repris en **2009**)
dirigé par Thierry Plouvier
23 rue Christophe Plantin, 37230 Fondettes
Tel : 02 47 49 34 00
« Compléments alimentaires, des dispositifs médicaux, des produits d'hygiène ou cosmétiques, et des produits de petite et moyenne série à destination des marchés hospitaliers »

www.terali.fr

• **Mc SAF** (créée en **2015**)
dirigée par Didier Massuart
1 rue Claude Thion, 37000 Tours
Contact : contact@mcsaf.fr
« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »

• **Novaxia** (créée en **1996**)
dirigée par Brigitte Legrain
Siège : 6, rue des Champs Godin,, 41220 St Laurent Nouan
Tel : 02 54 87 24 07
« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »

www.labo-novaxia.com

• **NucleoSyn** (créée en **2006**)
dirigée par Jean-Christophe Truffert - rachetée par Biosolve
Siège : 16 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans.
Tel : 02 38 25 33 70
« Analyse de gènes, ingrédients entrant dans la composition de médicaments et de Kits diagnostic »

shop.biosolve-chemicals.eu

• **Repropharm** (créée en **2009**)
dirigée par Marie-Christine Maurel
Siège : centre INRA Val de Loire, Domaine de l'Orfrasière, 37380 Nouzilly
Tel : 02 47 42 79 35
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »

www.repropharm.com

• **Ragt 2N** (créée en **2000**)
22 B, Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy, 28150 Louville La Chenard.
« Stations de recherche en semences »
www.ragt-semences.com

• **RNAGRO** (créée en **2010**)
dirigée par Fabien Petit
Siège : Faculté de Pharmacie/ EA 2106, Biomolécules et Biotechnologies végétales, 31 av Monge 37200 Tours
Tél : 06 17 78 46 97
« Analyse de pathogènes des plantes et insectes »

• **Skin Care Development Lab SCDLAB** (repris en **2014**)
dirigée par Mme Virginie Grosnom Chatelain
19 rue Hélène Boucher, 28630 Gellainville
Tel : 06 82 43 98 57
« Développement de produits finis cosmétiques (formulation, production « GMP », conditionnement, environnement réglementaire, qualité...) »
www.scdlabparis.com

• **Synerlab Développement** (repris en **2012**)
dirigée par Emmanuelle Brun
Siège : 1 rue Charles de Coulomb, 45100 Orléans
Tel : 02 38 25 02 25
« Développement pharmaceutique des formes orales solides, des premières étapes de formulation jusqu'à la fabrication à l'échelle pilote incluant la production de lots pour essais cliniques »
www.synerlab.com/synerdev/accueil

• **UCIB**
dirigée par Geoffroy Madelin - Groupe SOLABIA
Route d'Oulins, 28260 Anet
Tel : 02 37 62 82 00
« chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »
www.solabia.fr

• **Vitam Fero** (créée en **2005**)
dirigée par Pascal Breton
Laboratoires : Université François-Rabelais de Tours, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 31 avenue Monge, 37200 Tours
Tel : 02 47 36 70 47
« Vaccins anti-infectieux contre des parasites de la famille des apicomplexes »
www.vitamfero.com/fr/

S.E.

Nouvel équipement en région Centre-Val de Loire

P@CYFIC (Plateforme Cytométrie en Flux et Imagerie Cellulaire) du Centre de Biophysique Moléculaire UPR4301 CNRS, vient d'acquérir un cytomètre en flux analyseur et un trieur de cellules. Ces appareils sont ouverts à la communauté scientifique académique et non académique régionale et nationale.

Cytomètre en flux analyseur FORTESSA X20

La cytométrie en flux permet l'analyse qualitative et quantitative à haut débit des caractéristiques physico-chimiques, dans des conditions non toxiques, de cellules en suspension, mais également d'organites (vésicules intra-cellulaires isolées), de vésicules lipidiques (liposomes) et de nanoparticules.

L'appareil FORTESSA X20 (Becton Dickinson) est équipé de 4 lasers permettant la mesure simultanée de 18 paramètres (fluorescence et diffusion de la lumière). Il permet l'utilisation simultanée de nombreux fluorophores ce qui est particulièrement utile pour l'identification par exemple des différentes populations et sous populations cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire induite après immunisation.



FORTESSA X20 (Becton Dickinson) 4 Lasers / 18 paramètres

Cet appareil a été financé par le CPER adossé à l'ARD2020 « Biomédicaments » de la Région Centre-Val de Loire.

Trieur de cellules haut débit ARIA III SHORP

Le trieur de cellules ARIA III SORP (Becton Dickinson) a été financé par le projet régional « Recherche d'initiative académique » Horizon 2020, l'INSB via l'INEM UMR7355 et la plateforme P@CYFIC où il est hébergé.

Les développements en biologie, notamment en immunologie, révèlent l'importance de nouvelles populations cellulaires très rares, comme les cellules lymphoïdes innées (ILC).

Les projets de recherche de nombreuses équipes locales et régionales nécessitent la purification des cellules pour étudier l'expression de leurs gènes,



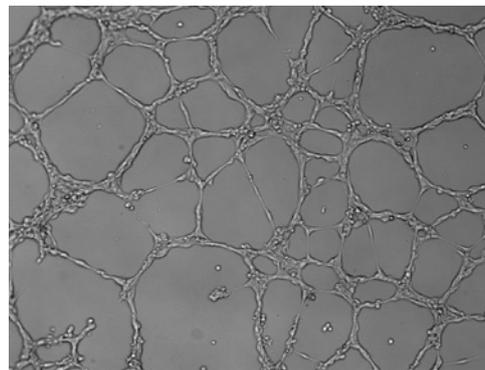
ARIA III SORP (Becton Dickinson) 4 Lasers / 18 paramètres

réaliser des analyses fonctionnelles in vitro et les injecter in vivo. Ce trieur de cellules haut débit ARIA III SORP équipé de 4 lasers permet également la mesure simultanée de 18 paramètres (fluorescence et diffusion de la lumière) avec une configuration optique en miroir à l'analyseur FORTESSA X20 ce qui offre une capacité analytique optimale et complètement standardisé entre les deux appareils.

Autres équipements accessibles au travers de la plateforme P@CYFIC

P@CYFIC dispose ainsi de 3 cytomètres en flux analyseurs et de 2 trieurs de cellules et elle est également équipée de microscopes optiques de fluorescence pour l'imagerie cellulaire.

Les stations de vidéo-microscopie à champ large permettent d'étudier des interactions cellule-cellule, cellule-particule et d'observer la dynamique cellulaire, en atmosphère contrôlée (température, taux de CO₂ et oxygène). Le contrôle du taux d'oxygène per-



Angiogenèse de cellules endothéliales

met en particulier de simuler au mieux le microenvironnement physiologique (physioxie) ou tumoral (hypoxie).



Vidéo Microscopie de Fluorescence Axio Observer Z1 (Carl Zeiss)

Le pilotage informatique de ces systèmes permet de réaliser des cinétiques d'angiogenèse, d'invasion, de cicatrisation et de reconnaissance intercellulaire. L'identification de différentes populations cellulaires préalablement marquées avec des sondes fluorescentes spécifiques permet leur suivi au sein d'un même échantillon. L'ensemble LED/Filtres de fluorescence permet l'observation d'un large spectre d'émission de fluorescence allant du visible au proche infrarouge. La présence du module d'illu-



Microscopie confocale, LSM510META (Carl Zeiss)

mination structurée incrémente le système d'une observation des marquages fluorescents avec une résolution de l'ordre du nm, comparable à une microscope de fluorescence à champ proche.

Le microscope confocale à balayage laser (LSM-510META, Carl Zeiss) est utilisé pour visualiser in situ la distribution de molécules fluorescentes et leurs interactions avec des constituants intracellulaires.

L'observation de protéines de fusion fluorescentes spécifiques de différents compartiments intracellulaires permet l'étude des interactions impliquées dans les mécanismes d'endocytose de molécules à visées thérapeutiques.

Les techniques de FRAP et FRET permettent la validation de l'ensemble des interactions ainsi que de la dynamique des protéines impliquées.

L'ensemble des technologies de P@CYFIC permet d'identifier diverses populations cellulaires au sein d'un échantillon hétérogène et de les isoler par cytométrie en flux. La vidéo microscopie permet l'étude des populations cellulaires et de leurs interactions dans un environnement contrôlé. La microscopie confocale accède à la compréhension des fonctions biologiques impliquées à l'échelle intra cellulaire.



David Gosset

Contacts : patrick.midoux@cnrs-orleans.fr
catherine.grillon@cnrs-orleans.fr
david.gosset@cnrs-orleans.fr

Synerlab Développement, un partenaire d'excellence pour vos projets de Développement Pharmaceutique

Spécialisé dans le développement pharmaceutique de la pré-formulation à l'industrialisation, Synerlab Développement accompagne de nombreux laboratoires pharmaceutiques dans leurs projets. Ancien site de développement pharmaceutique Novartis Pharma, situé à Orléans-la-Source, le site a connu une forte croissance en passant de 20 à 33 collaborateurs depuis son rachat par le Groupe Synerlab, fin 2012.

Notre cœur de métier : le développement pharmaceutique de médicaments innovants

L'équipe scientifique pluridisciplinaire de Synerlab Développement développe des formes orales solides en intégrant les exigences réglementaires, techniques, thérapeutiques, commerciales et industrielles. Les nombreux équipements de ce site certifié Etablissement Pharmaceutique permettent d'offrir de larges capacités (mise en œuvre de quelques grammes d'actifs à plusieurs kilogrammes) appropriées aux différentes typologies de projets tels que les développements de nouvelles entités chimiques (notamment en oncologie et maladies orphelines), les « life cycle management » et les génériques « plus ».

Fort de son expertise, le site orléanais conçoit des solutions efficaces depuis les étapes de R&D jusqu'à la fabrication de lots réglementaires incluant des lots pour essais cliniques de phase 1 à 3. L'appartenance au Groupe Synerlab permet également à Synerlab Développement d'anticiper les meilleures solutions d'industrialisation en collaborant étroitement très en amont avec les sites de production du Groupe

disposant de lignes de fabrication performantes. La réactivité, la flexibilité et la qualité du service et des produits, dans un souci constant de satisfaction du client, sont les moteurs quotidiens de Synerlab Développement.

Parce qu'en développement pharmaceutique chaque projet est unique, Synerlab Développement s'adapte aux besoins de chacun de ses clients.

De nouveaux challenges pour Synerlab Développement...

- Préparation à l'inspection de son site par la FDA dans le cadre d'un projet entrant en phase III clinique visant une commercialisation sur le marché américain
- Poursuite de l'acquisition de nouvelles technologies et savoir-faire différenciant, répondant notamment à la problématique des substances actives très peu solubles
- Élargissement du champ d'autorisation d'ouverture à la fabrication des formes liquides et des poudres à inhaler
- Engagement dans un projet collaboratif avec financement de type FUI (Fonds Unique Interministériel)



Identité

- Formes pharmaceutiques :
Formes orales solides : comprimés nus, pelliculés, dispersibles, oro-dispersibles, effervescents, gélules, micro-granules, sachets de poudre ou de granulé ; formes liquides
- Nombre d'employés :
33 salariés
- Certification :
Établissement Pharmaceutique & Vétérinaire
Fabricant de médicament à usage humain et vétérinaire, et fabricant et importateur de médicaments expérimentaux à usage humain et médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques
- Agréments :
Crédit Impôt Recherche, Crédit Impôt Innovation



À propos du Groupe Synerlab

- 6 entités européennes
- Formes pharmaceutiques :
Formes sèches (comprimés, gélules, capsules molles, sachets, sachets sticks), liquide (sirops, gouttes orales et nasales, sachets stick), liquide stérile avec ou sans conservateurs (sprays nasals, collyres, gouttes auriculaires), pâteuse (pommades, crèmes)
- Nombre d'employés :
1 000 salariés

Liste des docteurs de l'école doctorale 549 SSBCV 2015

Université d'Orléans

- **Priscillia AVELINE** Physical exercise and strontium ranelate effects on ovariectomized rats bone tissue : role of the osteocytes. Direction : I. TOUMI (I3MTO, EA4708, Univ. Orléans)
- **Nicolas BOSC** Développement d'une approche protéochimométrique tridimensionnelle pour la prédiction des interactions des complexes protéine-ligand [...]. Direction : P. BONET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Cyrielle CORBIN** Régulation de la synthèse des lignanes de limacées. Direction : E. LAINE (LBLGC, EA1207, Univ. Orléans)
- **Audrey COUHERT** Synthèse de ligands mélatoninergéniques à structure hétéroatomique. Direction : G. GUILLAUMET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **François D'HEYGERE** Étude des mécanismes moléculaires de terminaison de transcription rho-dépendante. Direction : M. BOUDVILLAIN (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Wissem DERAREDJ** (▼) Le récepteur 5-HT₆ de la sérotonine : une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de la neurofibromatose. Direction : S. MORISSET-LOPEZ (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Geoffrey DUMONTEIL** Synthèse et modification de produits naturels extraits de plantes. Direction : S. BERTEINA-RABOIN (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Justine GUET** Structuration géographique de la variabilité génétique de la phénologie de croissance, de l'efficacité d'utilisation de l'eau et de la résistance à la cavitation chez le peuplier noir. Direction : F. BRIGNOLAS (LBLGC, EA1207, Univ. Orléans)
- **Laure GUILLOTIN** (*) Glucopeps synthèses chimio-enzymatiques de Huo glycoconjugués et interaction avec les lectines. Direction : G. DANIELLOU (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Julien HARAN** (▼) Approche multidisciplinaire de la dispersion chez un invasif : application au nématode du pin et son insecte vecteur. Direction : A. ROQUES (URZF, UR0633, Centre INRA d'Ardon)
- **Axelle HUBERT** (*) Signatures géochimiques de l'évolution de la photosynthèse dans les roches archéennes et palaeoprotozoïques. Direction : F. WESTALL (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Aleksandra KRSTULIA** Development of molecularly imprinted polymers (MIPs) of modified nucléoïde biomarkers and their application on SAN sensors for cancer therapy. Direction : L. AGROFOGLIO (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Rémy LE MEUR** Etude du mécanisme d'échange de chaînes des dimères de la protéine HU d'E.coli par RMN. Direction : C. LANDON & B. CASTAING (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Luliia NAZARENKO** Synthèse et suivi de l'efficacité de nouveaux composés à base de lanthanides et photosensibilisateurs. Direction : S. PETOUD (CBM, UPR4301 CNRS) & M. REFREGIER (SOLEIL)
- **Guilhem PARMAN** Trame de très vieux bois (TTVB) et biodiversité des coléoptères saproxyliques. Direction : F. GOSELIN (IRSTEA, Nogent-sur-Vernisson, Univ. Orléans)
- **Vanessa PRIEUR** Synthèse et fonctionnalisation d'hété-

rocycles azotés. Direction : G. GUILLAUMET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)

- **Noria SEGUENI** Étude des relations hôtes-pathogènes au cours d'une infection par hycobacterium tuberculosis. [...]. Direction : V. QUENIAUX (INEM, CNRS/Univ. Orléans)
- **Maude TOIGO** Evolution des interactions entre espèces dans les forêts mélangées le long de gradients climatiques et [...]. Direction : B. COURBEAU (CEMAGREF, Univ. Orléans)
- **Jérôme TOUVIER** Intérêt de l'analyse de texture dans le diagnostic de l'arthrose du genou. Direction : E. LESPES-SAILLES (I3MTO, Univ. Orléans)
- **Viet Dung TRAN** Modélisation du dichroïsme circulaire des protéines. modèles simples et applications. Direction : G. KNELLER (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Anne VILLEMEY** Influence de la mosaïque paysagère sur la distribution des papillons de jour. [...] . Direction P. ROCHE (IRSTEA, Nogent-sur-Vernisson, Univ. Orléans)
- **Mohamed ZAKI** Recherche de molécules bio-actives à partir des plantes médicinales et aromatiques du Maroc. Direction : S. BERTEINA-RABOIN (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)

Université de Tours

- **Servane ALIROL** Étude génétique du complexe synaptique lié au récepteur NMDA et caractérisation de modèles à complexité variable dans l'autisme. Direction: F. LAUMONNIER (IC, INSERM U930, Univ., Tours)
- **Marie-Raphaëlle ALMIN** Etude des mécanismes induits par de fortes températures stérilisantes chez un poisson tropical, le tilapia du Nil, Oreochromis niloticus. Direction: JF BAROILLER & A. DUITTOZ (PRC, INRA.CNRS/Univ., Tours)
- **Pierre-Marie ANDRAULT** (▼) Rôle des cathepsines à cystéine dans la régulation du peptide antimicrobien LL-37 lors de pathologies inflammatoires chroniques pulmonaires. Direction: F. LECAILLE (PRPA, UMR1100 Inserm- Univ. Tours)
- **Maria-Elena BONELLI** Chemical ecology and phylogeography in the mountain social wasp polistes biglumis. Direction: AG BAGNERES (IRBI, UMR 7261, CNRS/Univ., Tours)
- **Jérôme BOURGEOIS** Fonctions oncogéniques de STAT5 : Rôle dans la régulation du métabolisme oxydatif. Direction: F. GOUILLEUX (GICC, UMR7292, Tours)
- **Mélanie BOUVIN-PLEY** Dérive de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 au cours de l'épidémie : augmentation de sa résistance aux anticorps neutralisants et amélioration de ses propriétés fonctionnelles. Direction: M. BRAIBANT (MAVIVH, UMR966 Inserm-Univ. Tours)
- **Audrey BOYER** Caractérisation de Mécanismes mis en jeu lors des étapes précoces de l'assemblage des lipovirionparticules du virus de l'hépatite C. Direction: JC MEUNIER (MAVIVH, UMR966 Inserm-Univ. Tours)
- **Emeline BON** Implication de la sous-unité beta4 des canaux sodiques dépendants du voltage dans l'invasivité des cellules cancéreuses mammaires et régulation de son expression par l'acide docosahexaénoïque. Direction: S CHEVALIER & S. ROGER (N2C, Inserm U1069, Univ. Tours)

- **Stéphanie CHADET** Rôle du récepteur purinergique P2Y11 dans la modulation du phénotype des cellules dendritiques et la survie des cardiomyocytes en situation d'hypoxie/réoxygénation. Direction: D. AGOULVANT (CDG, E.A.4245-Univ. Tours)
- **Lucie CHAUVIN** Voies de signalisation impliquées dans la sensibilisation des tumeurs mammaires au docétaxel par les acides gras polyinsaturés n-3. Direction: K. MAHEO (N2C, Inserm U1069, Univ. Tours)
- **Mouadh CHEBBI** Implication de facteurs de transcription de type doigt de zinc et de la famille des WRKY dans la régulation de la voie du MEP et de la biosynthèse des alcaloïdes indoliques monoterpéniques de *Catharanthus roseus*. Direction: M. COURTOIS (BBV, E.A.2106-Univ. Tours)
- **Marlène CHIRAU** (▼) Etudes physiologiques et comportementales de la fertilité mâle chez un hyménoptère parasitoïde, *Nasonia vitripennis*. Direction: C. BRESSAC (IRBI, UMR 7261, CNRS/Univ., Tours)
- **Élise COURTOT** Étude de la diversité des récepteurs à l'acétylcholine chez les nématodes : [...]. Direction: C. NEVEU (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Mathilde COUTEAUDIER** Réplication, dissémination et morphogénèse du virus de la maladie de Marek [...]. Direction: C. DENESVRE & JF. VAUTHEROT (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Thi Mong DIEP NGUYEN** Rôle de protéines clés de signalisation dans la qualité de cellules de reproduction destinées à être cryopréservées. Direction : E . BLESBOIS (PRC, INRA.CNRS/Univ., Tours)
- **Audrey DUSSAUSSOIS** Étude de l'expression d'une transposase domestique : SETMAR. Direction : C. AUGEGUILLOU (GICC, UMR7292, Tours)
- **Rita EID** À la recherche des effets de l'inactivation génétique d'ATRX dans le déclenchement de la voie ALT [...]. Direction: M. CHARBONNEAU (GICC, UMR7292, Tours)
- **Guy Judicaël ELLA NDONG** Rôle du peptide LL-37 dans le cancer du sein : interaction avec la membrane plasmique et stimulation de la migration cellulaire par l'activation des canaux ioniques TRPV2 et Bkca.. Direction: M. ABARBRI (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Audrey GAMBADE** (▼) Rôle du peptide LL-37 dans le cancer du sein : [...]. Direction: G. WEBER (N2C, Inserm U1069, Univ. Tours)
- **Samantha GOMBART** Connaissances et contrôle exécutif : Implication dans la cognition et facteurs de [...]. Direction: M. ISINGRINI (CeRCA - CNRS UMR 7295, Univ ; Poitiers&Tours)
- **Alejandro GONZALES-GUTIERREZ** Filtrage par convection-diffusion vectorielle des images TEP dynamiques. Direction: C. TAUBER & D. GUILLLOTEAU (IC, INSERM U930, Univ., Tours)
- **Maxime GUEGUINOU** Complexes canaux KCa/Ca sensibles aux éther-lipides: régulation de la signalisation calcique dans [...]. Direction: M. POTIER-CARTEREAU (N2C, Inserm U1069, Tours)
- **Amandine HAUER** Etude des souches de mycobactérium bovis à l'origine de foyers de tuberculose bovine en France [...]. Direction: F. BIET (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Benjamin HOUILLE** Valorisation de coproduits de la viticulture, les sarments de vigne, comme source de polyphénols à activité fongicide [...]. Direction: N. GUIVARC'H (BBV, EA2106, Univ. Tours)
- **Antoine HUMEAU** Diversité morphologique et instabilité locomotrice des proies du fourmillon. Direction: J. CASAS (IRBI, UMR 7261, CNRS/Univ., Tours)
- **Nicole ISHAC** Comment deux lignées cellulaires stromales mésenchymateuses humaines récapitulent in vitro le microenvironnement [...]. Direction : F. BONNIN-ROULEUX (GICC, UMR7292, Tours)
- **Alicia JARRIGE** Allocation stratégiques des ressources reproductives, gamétiques et non-gamétiques, chez deux espèces d'insectes. Direction: M. GREENFIELD & M. GOUBAULT (IRBI, UMR 7261, CNRS/Univ., Tours)
- **Zineb LAKHRIF** Stratégie vaccinale contre la toxoplasmose : Ciblage d'un antigène parasitaire aux cellules dendritiques [...]. Direction: I. DIMIER-POISSON & N. AUBREY (ISP, UMR INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Flavie LANDOMIEL** Propriétés signalétiques des β-arrestines : mise en évidence de nouveaux partenaires et implications fonctionnelles. Direction: E . REITER (PRC, INRA. CNRS/Univ., Tours)•Pauline MARIE Biominéralisation de la coquille d'oeuf de poule : [...]. Direction: J. GAUTRON (RA, URA0083, INRA, Nouzilly)
- **Espérance MOINE** Conception, synthèse et évaluation de nouvelles imidazoazines anti-apicomplexes à visée thérapeutique. Direction: F. DEBIERRE-GROCKIEGO (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Kevin PATRON** Phylogénie, inducteurs et régulation de l'opéron fru2 de *Streptococcus agalactiae*. Direction: Laurent MEREGHETTI (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)
- **Laure PEYTA** (▼) Métabolisme des cardiolipines hépatiques dans la cachéxie cancéreuse: rôle dans les altérations [...]. Direction: S. SERVAIS & F. MAILLOT (N2C, Inserm U1069, Univ. Tours)
- **Hoang Truc PHUONG NGUYEN** Formulation de nanosystèmes et évaluation de leur potentiel pour la délivrance cutanée de molécules [...]. Direction: M. SOUCE (NN, EA 6295, Univ. Tours)
- **Yohann POINTREAU** Étude des sources de variabilité de l'efficacité et des effets indésirables du cetuximab chez les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête [...]. Direction: G. PAINAUD & G. CALAIS (GICC, UMR7292, Univ. Tours)
- **Romain PROVOST** Adaptation cardiovasculaire de l'astronaute en confinement et en microgravité réelle et stimulée. Direction: P. ARBEILLE (MBN, UFR de Médecine, Univ. Tours)
- **Clément SOLEILHAVOUP** Rôle de l'environnement des spermatozoïdes de bélier dans leur transit dans le tractus génital femelle. Direction: X. DRUART & N. GERARD (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE-Univ., Tours)
- **Alix THILLAY** Étude de traitement cérébral d'un contexte visuel prédictif dans l'autisme. Direction: F. BONNET-BRILHAULT (IC, INSERM U930, Univ., Tours)
- **Guy Judicaël ELLA NDONG** Synthèses régiosélectives d'hétérocycles porteurs d'un groupement perfluoroalkyle. Direction : Mohamed ABARBRI (ISP, UMR1282 INRA-Univ. Tours, Nouzilly)

Étudiants primés en 2013 au 25^e Colloque (voir lettre N°58) (●), en 2014 au 26^e Colloque (voir lettre N°60) (*) et en 2015 au 27^e colloque (voir lettre N°62) (▼). La liste des docteurs de l'année 2014 a été publiée dans la lettre N°62.

Bioproduire en France, oui c'est possible !

Valoriser et développer la bioproduction en France : Polepharma, MabDesign et Medicen Paris Région unissent leurs forces sur le manque d'offre de bioproduction en France. Start up, PME et équipes de recherche académique innovent et développent de nouvelles macromolécules destinées à devenir les biomédicaments de demain. Elles se heurtent à la difficulté de trouver un industriel qui pourra leur produire les quantités désirées en conditions pré-industrielles pour réaliser les premiers essais cliniques. C'est dans ce contexte que l'opération « Bioproduire en France, oui c'est possible ! » voit le jour.

2 ÉVÉNEMENTS COMPLÉMENTAIRES DÉDIÉS

- **Lundi 23/05 - Biocitech, Romainville :**
« **Bioproduction des anticorps thérapeutiques en France** »

Objectifs : valoriser les industriels qui offrent une expertise de bioproduction d'anticorps thérapeutiques en France et comprendre les leviers qui maintiennent la bioproduction en France.

Organisé par MabDesign et Medicen Paris Region en partenariat avec Polepharma et Biocitech, cet atelier rassemble des sociétés françaises (grands groupes et PME), des laboratoires de recherche ayant des candidats thérapeutiques et des entreprises développant des outils et services pour la bioproduction.

Programme en trois temps :

– **7 présentations de sociétés** sur des approches et technologies spécifiques à la bioproduction d'anticorps thérapeutiques à des échelles allant de la R&D non GMP jusqu'à des lots cliniques et commerciaux GMP

– **1 table ronde** d'experts multidisciplinaires pour échanger librement sur les actions à mettre en place pour promouvoir et améliorer la bioproduction des anticorps thérapeutiques en France

– **Des rencontres BtoB** pour faciliter les interactions entre les participants.

- **Judi 30/06 - Bio3 Institute, Tours :**
« **De la chimie vers la bioproduction : les bonnes pratiques de la diversification** »

Objectif : **Apporter** des réponses pragmatiques aux questions que se posent les entreprises qui voudraient diversifier leurs activités vers la bioproduction.

Partenaire du programme ARD 2020 Biomédicaments initié par la Région Centre-Val de Loire, **Polepharma** accompagne les acteurs de la filière industrielle pharmaceutique qui voudraient orienter leurs activités vers les biomédicaments. Or, quel que soit leur niveau de compétence et d'intervention dans la chaîne de valeur d'un médicament de type « petite molécule » (synthèse et production de principes actifs, formulation et production secondaire du médicament, conditionnement, études analytiques, distribution...), de nombreuses entreprises sont confrontées à la place de plus en plus importante que prennent les biomédicaments dans le marché pharmaceutique mondial.

Organisé par Polepharma en partenariat avec MabDesign, Medicen Paris Region et le Bio3 Institute, ce colloque est destiné aux directeurs de sites industriels pharmaceutiques et aux responsables de recherche-développement et de production des entreprises de la filière pharmaceutique.

Programme en 3 parties :

- **Conférences** sur « Produire des biomédicaments, enjeux et mode d'emploi »
- **Ateliers** sur « Diversification industrielle de la chimie vers la biologie : étape par étape »
- **Conclusion** « Diversification industrielle vers les biomédicaments, les bonnes questions à se poser »

Programmes et inscriptions :

- **Journée 23 mai :**

www.b2match.eu/mab-bioproduction

Contacts : Ana Antunes, MabDesign

contact@mabdesign.fr

David Charoy, Medicen Paris Region

dcharoy@medicen.org

- **Colloque 30 juin :**

www.polepharma.com

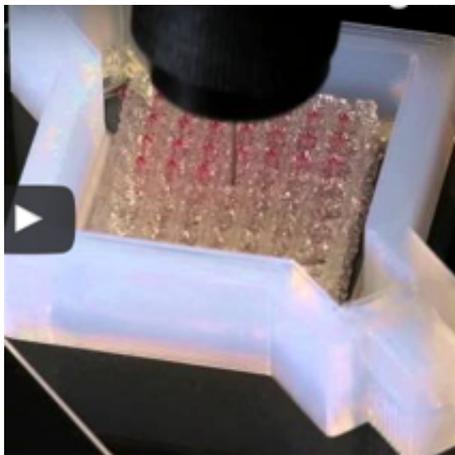
Contact : Sophie Ehrhardt, Polepharma

sophie.ehrhardt@polepharma.com

S.E.

Bio-impression 3D de tissus humains

Une équipe de l'Institut Wyss à l'Université d'Harvard (SEAS) a mis au point un procédé pour la construction en 3D de tissus vascularisés de plus d'1 cm d'épaisseur; ces tissus sont constitués de cellules souches humaines, de matrice extracellulaire, et de canaux circulatoires bordés de cellules endothéliales. Le réseau de vascularisation ainsi obtenu permet de perfuser ces tissus en apportant des nutriments et des facteurs de croissance pendant au moins 6 mois. Ainsi on « imprime » des cellules souches humaines mésenchymateuses, des fibroblastes humains de derme néonatal dans une matrice extracellulaire vascularisée qui est recouverte de cellules endothéliales de veine ombilicale humaine ; en perfusant avec des facteurs



de croissance on obtient la différenciation en cellules de la lignée osseuse ; ce travail constitue une étape fondamentale dans la création d'architecture de tissus humains pour les réparer.

« Ce travail étend les capacités de notre plate-forme bioprinting multi-matériaux pour les tissus humains épais, et nous rapproche un peu plus de la création d'architectures pour la réparation des tissus et la régénération, », dit- Jennifer A. Lewis, Sc.D., auteur principal de l'étude, qui est professeur au SEAS.

Pour en savoir plus :

Koleska et al. (2016) *Proc. Natl. Acad.Sci (USA)* 113(12), 3179-3184.

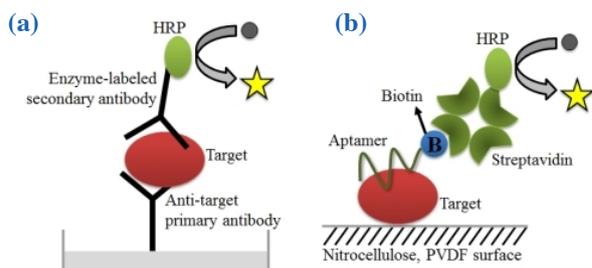
H.S.

Des molécules supplantant les anticorps : des aptamères d'acides nucléiques et des protéines d'échafaudage pourraient changer la façon dont les chercheurs étudient les processus biologiques et traitent les maladies.

Il y a de plus en plus de problèmes de reproductibilité des résultats notamment par l'utilisation d'anticorps qu'ils soient polyclonaux ou monoclonaux. D'un lot à l'autre, les anticorps varient dans leur spécificité, sans compter les réactions croisées. Dans une étude de localisation des protéines humaines en vue de constituer un Atlas (1), la moitié des anticorps utilisés n'a pas confirmé leur spécification tant en Western blot qu'en immunohistochimie. Malgré cela, les anticorps monoclonaux, qui présentent beaucoup moins de variation de lot à lot que les anticorps polyclonaux, sont devenus l'outil d'affinité de choix en recherche. Ils sont aujourd'hui couramment utilisés pour localiser des protéines dans les tissus, déterminer les interactions du réseau de protéines et analyser la fonction des protéines. Ils ont

atteint les limites de leurs performances dans des applications telles que les nano-immunoassays et l'imagerie cellulaire *in vivo*. En médecine, les anticorps thérapeutiques représentent le secteur le plus dynamique des ventes pharmaceutiques, avec 47 anticorps monoclonaux actuellement sur le marché et quelques 300 autres sont en cours de développement.

Aussi face aux problèmes de non-reproductibilité des résultats, d'investissement en temps et en argent pour produire des anticorps et pour pallier le défaut de production d'anticorps contre des substances toxiques ou peu immunogènes, des solutions de rechange ont été élaborées telles que les aptamères d'acides nucléiques et des protéines d'échafaudage (scaffold) pour cibler spé-



Illustrations schématiques des méthodes (a) **ELISA** (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et (b) **ALISA** (*Aptamer-Linked Immobilized Sorbent Assay*)

cifiquement des cibles protéiques aussi bien en recherche qu'en application clinique.

Les aptamères sont de courtes molécules d'ADN simple brin ou d'ARN, typiquement de moins de 100 nucléotides, qui forment des structures 3D capables de se lier spécifiquement à des protéines cibles. Les échafaudages protéiques, formés à partir de fragments de polypeptides ou de protéines entières, ont des affinités pour les molécules cibles. Les deux types de réactifs d'affinité, sont produits entièrement *in vitro*. Ainsi, en principe, ils ne sont pas soumis aux limitations de la production d'anticorps par les systèmes immunitaires des animaux, ce qui permet aux chercheurs d'étudier les protéines pour lesquelles il est impossible de générer des anticorps.

De poids moléculaire plus de 10 fois moindre que celui des anticorps (~150 kDa), ces 2 types de réactifs peuvent se fixer sur des épitopes inaccessibles aux anticorps. Grâce à leur petite taille ils pénètrent les tissus et les cellules; ils pourraient donc délivrer des médicaments directement dans les cellules ; utilisés en immunohistochimie, couplés à un indicateur ils offrent un marquage cellulaire plus précis et diminuent les résultats faussement négatifs des anticorps. Injectés, ils sont plus rapidement éliminés du corps, ce qui en fait des agents d'imagerie idéaux en clinique.

Les aptamères sont maintenant résistants aux pH et aux nucléases et offrent une diversité accrue. Les protéines-échafaudage sont générées sans cystéine ce qui réduit les possibilités de repliement intracellulaire. Les 2 systèmes moléculaires sont beaucoup plus faciles à produire que des anticorps, soit par synthèse chimique soit encore par expression dans des bactéries et peuvent souvent être à la disposition des chercheurs en quelques semaines. Comme ils ne sont pas immunogènes, ils intéressent de nombreuses entreprises pharmaceutiques dont certaines ont déjà lancé les phases 2 et 3 d'essais cliniques notamment dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (2). Administré directement dans l'œil, cet aptamère se lie sélectivement à l'isoforme le plus courant responsable de la croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ce qui empêche l'angiogenèse et l'accroissement de la perméabilité des vaisseaux sanguins.

Les aptamères d'acides nucléiques et des protéines d'échafaudage peuvent également aider à lutter contre les épidémies émergentes de maladies infectieuses aiguës grâce aux nombreuses banques dont on dispose.

Enfin, les réactifs d'affinité ont la capacité de cibler spécifiquement des isoformes et des glycoformes de protéines individuelles, et ainsi de marquer spécifiquement toutes les protéines dans une cellule ou un organisme.

Il s'agit donc bien d'une voie alternative pour pallier le défaut de reproductibilité des résultats des anticorps.

(1) Berglund et al. (2008) *Mol Cell Proteomic* 7, 2019.

(2) Sundaram et al. (2013)

Pour en savoir plus :

McLeod & Ferrigno *Antibody Alternatives The Scientist* (Février 2016)

H.S.

**29^e COLLOQUE DE
BIOTECHNOCENTRE,
13-14 OCTOBRE 2016,
SEILLAC, LOIR-ET-CHER**



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

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

L'Association a pour objectifs de :

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

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

Inscription au 29^e colloque de Biotechnocentre

(13-14 Octobre 2016, Seillac, Loir-et-Cher)

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

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle :

Tél : courriel :

Veillez trouver ci-joints mes frais d'inscription au 29^e colloque de Biotechnocentre :

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

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

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre

(Ce prix inclut l'adhésion à l'Association)

Signature du demandeur :



À renvoyer avec votre chèque à

Nathalie RICHE, Secrétariat de l'association Biotechnocentre

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

Email : nathalie.riche@univ-tours.fr - Site web : <http://www.biotechnocentre.fr/biotec/>