



- **Éditorial du CNRS**
- **Programme du 30^e colloque**
- **Journée thématique de Biotechnocentre :**
« Biodiversité et Innovations pour la Santé et le Bien-être »
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - Amélioration Génétique et Physiologie Forestières (AGPF)
 - Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer (GICC)
- **Appels à projets de recherche d'intérêt régional - APR IR 2017**
- **Biotechnologies en Région**
 - La Plateforme BCResources : une innovation en santé humaine pour la production d'anticorps monoclonaux 100% humains
 - Des modèles de peau toujours plus performants pour l'évaluation des produits cosmétiques
 - ViroCoVax, une jeune entreprise dédiée à la mise au point de vaccins innovants contre des maladies virales d'importance mondiale
- **Liste des docteurs de l'école doctorale 549 SSBCV 2016**
- **Brèves biotechnologiques**
 - Transplantation d'organes « hétérogéniques »
 - Vers les biomédicaments : une métamorphose en cours en région Centre-Val de Loire
 - Encapsulation de la L-asparaginase dans des globules rouges pour le traitement du cancer du pancréas
 - Bioimpression 3D de peau fonctionnelle humaine: production et analyse in vivo
 - Réflexion éthique sur le plagiat dans la recherche scientifique

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Sophie Ehrhardt ; Francis Gauthier ; Catherine Grillon ; Nathalie Guivarc'h ; Cyrille Hoarau ; Roxane Lemoine ; Fabienne Margot ; Michel Monsigny ; Anne Mychak ; Gilles Paintaud ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Edouard Sèche ; Catherine Taragnat ; Gilles Thibault ; Marie-Claude Viaud-Massuard.

Présidente : Hélène Bénédicti - Responsable éditorial : Bertrand Castaing

Secrétariat : Nathalie Riche



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Déjà **30 ans** ...

5 Présidentes et **14** Présidents

Jean-Claude Chénieux (1987)
Professeur,
Université de Tours



(1998-1999) **Francis Gauthier**
Professeur,
Université de Tours

Pierre Mongin (1988-1989)
Directeur de recherche,
INRA Nouzilly



(2000-2001) **Annie-Claude Roche**
Directrice de recherche,
CNRS, Orléans

Francis Delmotte (1989-1990)
Professeur,
Université d'Orléans



(2002-2003) **Jorge Argibay**
Professeur,
Université de Tours

Jean-Pierre Müh (1990-1991)
Professeur,
Université de Tours



(2004-2005) **Daniel Locker**
Professeur,
Université d'Orléans

Michel Monsigny (1991-1992)
Professeur,
Université d'Orléans



(2006-2007) **Jean-Louis Dacheux**
Directeur de recherche CNRS,
Inra Nouzilly

Bernard Sauveur (1992-1993)
Directeur de recherche
INRA Nouzilly



(2008-2009) **Norbert Bromet**
PDG Biotec Centre,
Orléans

Jean-Claude Chénieux (1994)
Professeur,
Université de Tours



(2010-2011) **Marie- Claude Viaud-Massuard**
Professeur,
Université de Tours

Jean-Philippe Jeannot (1995)
Directeur de recherche
Technologie Servier, Orléans



(2012-2013) **Franck Brignolas**
Professeur,
Université d'Orléans

Ginette Dambrine (1996)
Directrice de recherche,
INRA Nouzilly



(2014-2015) **Nathalie Guivarc'h**
Professeur,
Université de Tours

Marc Leng (1997)
Directeur de recherche,
CNRS, Orléans



(2016-2017) **Héliène Benedetti**
Directeur de Recherche CNRS,
Orléans

Éditorial de Madame Marion BLIN, adjointe au Délégué régional du CNRS

Née d'un concours de circonstances en 1987, l'association Biotechnocentre fête cette année son 30^e anniversaire.

30 ans que Biotechnocentre contribue avec succès à l'animation scientifique dans le domaine des Sciences du Vivant en Région Centre-Val de Loire.

30 ans que l'association rassemble les acteurs des secteurs public et privé de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et du Développement dans les domaines des sciences de la vie, de la santé et du bien-être en Région Centre.

30 ans que l'organisation de son colloque annuel rencontre un vaste succès et démontre clairement l'intérêt de nos jeunes pour cette manifestation en mettant en exergue leur besoin de présenter et discuter leurs travaux devant leurs pairs.

30 ans que cette manifestation annuelle est une occasion unique de rassembler la diversité disciplinaire des sciences du vivant et de la chimie du vivant pour échanger et ouvrir les horizons de tout à chacun.

Rappelons que l'Association Biotechnocentre a été créée en 1987 à la demande des autorités de l'époque qui, suite au projet de la multinationale Nestlé d'implanter ou non un Centre de Recherches Biotechnologiques en Région Centre, se sont rendu compte qu'elles ne pouvaient présenter qu'un catalogue de l'existant dans le secteur public, comme dans le secteur privé, mais qu'aucune structure horizontale ne permettait aux chercheurs de statuts très différents (public, privé, CNRS, INRA, INSERM, Universités) de se retrouver et de communiquer entre eux. C'est suite à ce constat et à la demande de la Déléguée Régionale à la Recherche et à la Technologie de l'époque, Geneviève Terrière, en liaison étroite avec Pierre Mongin, Président de l'INRA de Tours-Nouzilly et Eric Tessier du Cros de l'INRA d'Orléans-Ardon, que Michel Monsigny et Jean-Claude Chénieux furent amenés à envisager la création d'un GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique) qu'ils ont dénommé «Biotechnocentre», afin de promouvoir et développer les biotechnologies en Région Centre.

Pour l'occasion, et pour célébrer comme il se doit ce 30^e anniversaire, l'équipe de Biotechnocentre vous a préparé un colloque multidisciplinaire exceptionnel avec plusieurs invités extérieurs de renommée internationale travaillant dans différents domaines des sciences du vivant. Cette année encore les échanges s'annoncent riches et denses avec plus de 25 conférences et plusieurs dizaines de posters qui se feront le reflet de l'excellente activité scientifique en Région Centre Val de Loire.

Le CNRS de par son soutien financier récurrent prouve son profond attachement à cette structure permettant de rassembler l'ensemble des 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.

Ne pouvant malheureusement pas être présente à vos côtés lors de ce 30^e colloque au Domaine de Seillac, je souhaite que vos débats soient riches, constructifs et stimulants et que vous serez nombreux à venir participer à ces journées d'exception.

Marion Blin

*Adjointe au Délégué Régional du CNRS
Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes*



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 30^e Colloque de Biotechnocentre
Domaine de Seillac

JEUUDI 12 Octobre 2017

8h30
8h50 - 9h30

Accueil des participants
Ouverture du Colloque - Session académique
Hélène BENEDETTI, Présidente de Biotechnocentre
Anne BESNIER, Vice-Présidente déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche du Conseil Régional Centre-Val de Loire

SESSION 1

9h30 - 10h10

Jean-Louis MERGNY, IECB, CNRS-INSERM-Université de Bordeaux
Conformations inhabituelles des acides nucléiques
Bertrand CASTAING, CBM, UPR4301 CNRS, Orléans
Modulation de l'activité des ADN glycosylases et applications connexes.
(Projet MAAC2, Contrat Région Centre-Val de Loire)

10h10 - 10h30

Dominique ROLIN, BFP, UMR1332 INRA-Université de Bordeaux
La métabolomique en 2017: comment les communautés françaises relèvent-elles les challenges technologiques

10h30 - 11h10

Pause café

11h10 - 11h30

SESSION 2 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

11h 30 - 11h45

Filière A: Cindy MAUREL, UMR INSERM U930, Université François-Rabelais, Tours
L'inhibition de la SUMOylation réduit la formation des agrégats TDP43 positifs dans le cytoplasme de modèles in vitro de la SLA

11h45 - 12h00

Filière A: Sandy FIGIEL, Inserm U1069, Université François-Rabelais, Tours
Effets des acides gras polyinsaturés sur la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer de la prostate

12h00 - 12h15

Filière A: Farah KOUZI, CNRS UMR 7292, LNOx team, Université François-Rabelais, Tours
Gap jonctions dans la niche leucémique

12h15 - 14h00

Photo du groupe et Repas

SESSION 3

14h00 - 14h30

Bertrand CALIPPE, GICC, UMR7292 CNRS-Université de Tours
L'immunosuppression dans la DMLA: un nouvel axe thérapeutique

14h30 - 14h50

Emilie DOZ-DEBLAUWE, ISP, UMR INRA-Université de Tours
Aérosolthérapie anti-granulocytaire pour le contrôle des pathologies inflammatoires du poumon. (Projet AGIP, Contrat Région Centre-Val de Loire)

14h50 - 15h20

Assemblées Générales

SESSION 4 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

15h20 - 15h35

Filière A: Mylène DA SILVA INRA, UR83 Recherches Avicoles, Nouzilly
L'implication du liquide amniotique dans la défense de l'embryon d'oiseau face aux pathogènes

15h35 - 15h50

Filière B: Claudie LEFORT, EA4245 Cellules Dendritiques, Immunomodulation et Greffes, Univ. F. Rabelais Tours
Stimulation Of P2Y11 Receptor Modulates Cardiac Fibroblasts Secretome Towards Immunomodulatory And Protective Roles After Simulated Ischemia/Reperfusion Injury

15h50 - 16h05

Filière B: Alexandre VALAYER, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), Inserm U1100, Université F.-Rabelais, Tours
Effet immunomodulateur des protéases du neutrophile sur les cellules NK « Natural-Killer »

16h05 - 16h25

Pause café

SESSION 5

16h25 - 17h05

Sylviane MULLER, ICT, UPR3572 CNRS, IBMC, Strasbourg
Traitement peptidique des maladies autoimmunes inflammatoires

17h05 - 19h00

Session POSTER

19h00 - 19h15

Accueil des anciens présidents de Biotechnocentre pour le 30^e anniversaire

19h15 - 20h00

Présentation par Marc RIDEAU et Hervé WATIER des « Scientifiques Célèbres de Touraine »

20h00

Repas et Soirée Biotechnocentre



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire
 Programme du 30^e Colloque de Biotechnocentre
 Domaine de Seillac

VENDREDI 13 Octobre 2017

SESSION 6

9h00 - 9h30

Hugues DE ROCQUIGNY, *Eg. MAVIVH, UMR966 INSERM, Tours*
 Trafic intracellulaire de la protéine GAG du VIH-1 et interaction avec ses partenaires

9h30 - 10h00

Célia BONNET, *CBM, UPR4301 CNRS, Orléans*
 Agents de contraste "intelligents" à base de Lanthanide(III) pour l'Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire

10h00 - 10h20

Franck MICHOUX, *« Eronik Advanced Botanicals » Evry*
 Sustainable production of innovative active ingredients for the personal care industry

10h20 - 11h00

Danièle WERCK, *IBMP, CNRS, Strasbourg*
 Cytochromes P450 : support à la découverte du métabolisme végétal et de son évolution

11h00 - 11h20

Pause-café

SESSION 7 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 :

11h20 - 11h35

Filière C : **Alba CASAS MORA**, *CBM, UPR4301 CNRS, Orléans*
 A promising N-terminal linker to simplify the synthesis of disulphide-rich peptides

11h35 - 11h50

Filière C : **Synthia FAYAD**, *JCOA, UMR 7311 CNRS-Université d'Orléans*
 Les grandes algues marines : source de molécules bioactives pour le bien-être de la peau

11h50 - 12h05

Filière C : **Mohamed HAFRI**, *Laboratoire I3MTO Université d'Orléans*
 Segmentation de Pos corticale et analyse de texture pour la prédiction des fractures ostéoporotiques

12h05 - 13h45

Repas

SESSION 8 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 :

13h45 - 14h00

Filière C : **Marie PEGARD**, *UR588 AGPF - Inra - Val de Loire - Ardon, Orléans*
 Nouveaux modèles pour la mise en œuvre de l'évaluation pan-génomique dans le programme d'amélioration des peupliers

14h00 - 14h15

Filière D : **Narjis KRAIMI**, *UMR PRC, Equipe « Comportement, Neurobiologie, Adaptation », Nouzilly*
 Influence du microbiote intestinal initial sur les comportements émotionnels de la caille japonaise (*Coturnix japonica*)

14h15 - 14h30

Filière D : **Shifa TAHIR**, *PRC, INRA, CNRS, IFCE, Université de Tours, Nouzilly*
 In Silico Structural Homology Modeling and Docking of Antibodies

SESSION 9

14h30 - 15h10

Hervé LUCHE, *CIPHE, Inserm (US012), CNRS (UMS3367), Aix Marseille Université*
 La cytométrie de masse dans l'ère phénomique: un outil essentiel pour l'étude fonctionnelle des gènes

15h10 - 15h40

Jean-Michel DREZEN, *IRBI, UMR7261 CNRS-Université de Tours*
 Biotechnologies ancestrales : utilisations récurrentes de virus par les guêpes parasites pour délivrer des molécules de virulence

15h40

CLOTURE et REMISE DES PRIX par les fondateurs de Biotechnocentre

« Biodiversité et Innovations pour la Santé et le Bien-être »

BioTechnoCentre, labélisé « Réseau Thématique de Recherche » par la région Centre-Val de Loire, rassemblant les acteurs académiques et industriels dans les domaines de la biologie, de la santé et de la chimie du vivant, réitère une nouvelle formule de rencontre inaugurée en 2015 en animant une troisième journée thématique.

Le 23 juin de cette année, s'est déroulée sur les rives du Loiret au restaurant A Madagascar, à Olivet (45) la 3^e journée thématique intitulée « **Biodiversité et Innovations pour la Santé et le Bien-être** ». Hélène Bénédetti, Présidente de Biotechnocentre, a accueilli à 8h50 les 85 participants, enseignants chercheurs, techniciens, universitaires ou industriels, et étudiants.

Les différents niveaux de diversité biologique que la Biodiversité rassemble, et qu'elle apporte pour l'équilibre des écosystèmes naturels et au niveau du réservoir de molécules naturelles comme médicaments potentiels, ainsi que les menaces qui pèsent sur elle (origines et conséquences possibles) ont été évoqués en introduction par **Guy Janvrot**, Vice-Président de l'Association *France Nature Environnement*. La journée s'est poursuivie en se focalisant sur 3 aspects de la Biodiversité étudiés en Région avec les interventions de chercheurs académiques et de scientifiques responsable d'entreprises.

Le premier de ces aspects a concerné la présentation d'études pointues au niveau moléculaire et génétique de la diversité animale et végétale : **Carlos Lopez-Vaamonde** (INRA-Ardon, IRBI CNRS-Univ.Tours) a présenté de nouvelles approches métagénomiques de la diversité des coléoptères en s'affranchissant du « verrou taxonomique » (grâce au séquençage haut-débit et établissement d'une taxonomie ou « code-barres » d'ADN) ; **Cédric Neveu** (ISP, INRA-Univ. Tours) a présenté l'extraordinaire diversité des vers nématodes avec tout leur potentiel de bienfaisance mais aussi de malfaisance pour l'Homme et ses élevages ; **Sophie Réhault-Godbert** (URA, INRA-Nouzil-

ly) nous a sensibilisés à l'exceptionnelle source naturelle d'agents anti-infectieux originaux que représente l'œuf d'oiseau et **Nathalie Guivarc'h** (BBV, Univ. Tours) nous a initiés

aux bases moléculaires de la biodiversité chez les plantes et à leurs potentiels.

Un deuxième aspect de cette journée a été dédié à la confection et la valorisation d'extraitheques et de chimiothèques de substances naturelles ou synthétiques inspirées, des sources de diversité moléculaire bien loin d'être épuisées et participant à la conception de nouveaux médicaments : **Pascal Bonnet** (ICOA, CNRS-Univ. Orléans) a présenté les différentes étapes conduisant de la conception à la valorisation de chimiothèques comme sources de molécules bioactives ; **Philippe Bernard** (Greenpharma, Orléans) nous a fait appréhender les concentrés de biodiversité des extraitheques et chimiothèques de substances naturelles et **Gildas Prié** (GICC, CNRS-Univ. Tours) nous a illustré comment une chimiothèque peut se mettre au service de la recherche en chimie médicinale pour la lutte contre les leucémies myéloïdes (un projet de recherche soutenu par la Région, projet STAT5).

Un dernier aspect abordé au cours de cette journée est l'utilisation de la biodiversité pour des applications en pharmacologie et cosmétique au travers de la présentation de **Patrice André** (Botanicosm'ethic, Neuville aux Bois) sur la valorisation de la biodiversité régionale avec le programme VALBIODIV.CVL et la conférence de clôture de **Jean-Luc Ansel** (Cosmetic Valley).

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



Photo © Jean-Louis Dacheux



Instantanés de la journée

Amélioration Génétique et Physiologie Forestières (AGPF)

L'unité Amélioration Génétique et Physiologie Forestières (AGPF) mène des recherches ciblées sur les ressources génétiques forestières. Cette unité de recherche est une unité propre qui dépend du département Ecologie des Forêts, Prairies et milieux Aquatiques (EFPA) de l'INRA. Elle compte 17 chercheurs et autant d'ingénieurs et techniciens, 7 thèses sont en préparation et 2 post-docs travaillent à l'unité. L'ensemble du personnel est réparti en trois équipes scientifiques qui interagissent entre elles pour réaliser le projet de l'unité : 1) Physiologie Moléculaire de la Formation du Bois, 2) Prédiction et Gestion de la Diversité des Génomes et des Populations et 3) Génétique et Physiologie de l'Adaptation. Des relations fortes existent avec l'Unité Expérimentale GB-FOR pour la mise en place et le suivi des dispositifs en serres, pépinières et forêts. De plus, l'unité AGPF entretient des collaborations avec deux Unités Sous Contrat du département EFPA, le Conservatoire Génétique des Arbres Forestiers (avec l'ONF) et l'équipe Arbres et Réponses aux Contraintes Hydriques et Environnementales (ARCHE) du laboratoire LBLGC de l'université d'Orléans.



Site web de l'unité : <https://www6.val-de-loire.inra.fr/uragpf>

Les recherches menées dans l'unité AGPF ont pour objectif la valorisation des ressources génétiques forestières en vue d'une production durable de bois dans un environnement changeant : évolution du climat, changement d'usage des sols, mondialisation de l'économie, émergence de nouvelles technologies, recherche d'alternatives aux énergies fossiles... En combinant les compétences en génétique et en physiologie présentes dans l'unité, il s'agit tout d'abord de comprendre comment se construit le phénotype de l'arbre, puis de déterminer les effets de l'environnement sur ce phénotype ; enfin, l'utilisation du savoir ainsi acquis permet de valoriser les ressources génétiques forestières.

1 Comprendre comment se construit le phénotype de l'arbre

Il s'agit tout d'abord d'identifier les gènes impliqués dans trois processus biologiques complexes, importants pour le développement des arbres, à savoir la formation du bois, l'embryogenèse et la résistance aux pathogènes. Production, qualité du bois et résistances aux pathogènes sont des caractères pris en compte dans les programmes d'amélioration ; l'ES est un outil de diffusion de matériel génétique chez les conifères, lorsque les méthodes classiques de propagation végétative

ne sont pas disponibles. Pour cela, une première approche physiologique est d'évaluer la fonction des gènes impliqués et leurs interactions et ainsi de comprendre les mécanismes moléculaires en jeu. En complément, les généticiens cherchent à déterminer les régions du génome impliquées, puis d'identifier les différents allèles des gènes candidats présents dans les populations naturelles et enfin d'associer phénotypes des arbres et combinaisons d'allèles.

2 Déterminer les effets de l'environnement sur le phénotype de l'arbre

Il s'agit d'évaluer les modifications du phénotype qui se produisent en réponse à une perturbation de l'environnement. Cela englobe la plasticité phénotypique qui est la réponse immédiate de l'individu au changement et l'adaptation génétique qui correspond, sur un temps plus long, à une évolution de la fréquence des allèles dans les populations en réponse aux variations du milieu. En collaboration avec des écophysiologistes, les chercheurs de l'unité AGPF étudient en particulier la résistance à la sécheresse, pour identifier des caractères adaptatifs, développer des outils de phénotypage direct et indirect originaux (l'embo-litron, la SPIR) et estimer leur déterminisme environnemental et génétique.

3 Valoriser de façon raisonnée les ressources génétiques forestières

Le challenge est de maintenir des systèmes de production compétitifs tout en gérant durablement les forêts. Cela consiste d'une part, à mettre en place et à suivre des réseaux pour la conservation de ressources génétiques naturelles – telle que pour deux espèces autochtones, le peuplier noir et le pin sylvestre – et, d'autre part, à valoriser la diversité génétique existant pour des caractères d'intérêt dans des programmes d'amélioration génétique : de tels programmes sont développés chez le peuplier et le douglas, deux espèces de grande importance dans les forêts de plantation, et chez le mélèze, moins utilisé, mais à fort potentiel, du fait de la durabilité exceptionnelle de son bois. Avec les possibilités ouvertes par le séquençage des génomes, les généticiens de l'unité évaluent l'efficacité de la mise en place d'une sélection génomique chez le peuplier. En parallèle, des programmes d'amélioration à court terme et à faibles coûts sont mis en place pour des espèces forestières de moindre importance économique. Par ailleurs, les ressources génétiques sur le frêne, gérées par l'unité, sont explorées afin d'identifier des résistances à la chalarose, un pathogène invasif arrivé récemment en France. Enfin, des chercheurs de l'unité AGPF évaluent les potentialités de la technique d'embryogenèse somatique pour la diffusion du progrès génétique pour des essences résineuses.

Voici quelques zooms sur les activités phares de l'unité AGPF

- ***L'embryogenèse somatique comme modèle pour l'étude de l'effet des changements climatiques sur le développement des graines chez les Conifères***

La disponibilité des graines est un problème récurrent sur nombre d'espèces d'arbres forestiers pour la dissémination de matériels forestiers améliorés. De fait, les effets des changements climatiques sur la qualité des graines ne sont pas vraiment connus, en raison des difficultés pour étudier le développement de l'embryon zygotique à l'intérieur de la graine. Cependant, une étude multi-échelle a été menée sur des embryons somatiques de mélèze hybride et de pin maritime soumis à des contraintes environnementales contrastées, ce qui a permis d'identifier les événements moléculaires et physiologiques impliqués dans les étapes précoces du développement de l'embryon somatique. De plus, la maturation des embryons soma-



Embryogenèse somatique du pin maritime

Photo © Marie-Anne Lelu-Walter, INRA-AGPF

tiques et zygotiques apparaît très similaire chez ces deux espèces : ainsi, les chercheurs de l'unité AGPF utilisent maintenant l'embryon somatique comme proxy pour l'étude du développement de l'embryon dans la graine de conifères soumis à différents types de contraintes environnementales (projets Imtempéries 2015-2017, QuaSeGraine 2014-2018).

- ***SyBioPop : une étude intégrative des propriétés du bois***

L'accès à un nombre croissant de données de génomique a permis de développer des approches « génome entier » permettant de prendre en compte l'ensemble des gènes impliqués dans la construction d'un caractère et ainsi approcher la complexité des mécanismes biologiques. Ces approches permettent également de réaliser des prédictions génomiques et d'optimiser l'amélioration génétique des arbres forestiers. En particulier, dans le cadre du projet ANR Jeune Chercheur SyBioPop (2014-2018), une étude intégrative des propriétés du bois est menée sur une population de peupliers noirs représentative de la variabilité naturelle présente dans cette espèce en Europe de l'Ouest. L'objectif est d'identifier des associations entre la variabilité de la production de biomasse ou des propriétés du bois avec des variations dans l'expression des gènes et de leurs allèles, pendant la croissance et le développement de l'arbre. Des réseaux de gènes ayant une expression fortement corrélée aux variations des caractères cibles ont été identifiés et seront mobilisés dans les modèles de prédiction du phénotype élaboré pour la mise en œuvre d'une sélection génomique chez cette espèce.

- **Une plate-forme régionale de phénotypage à haut débit des propriétés du bois : Génobois**

Génobois fait partie du Projet Investissement d'Avenir Xyloforest (2011-2019) : Génobois a pour vocation l'acquisition de mesures à moyen débit des propriétés du bois, telle que les contenus en lignines et en cellulose ou le potentiel de saccharification de la biomasse, cela sur de grands effectifs, tels que ceux utilisés dans un programme d'amélioration. De plus, le développement et la validation de modèles de calibration permettent de prédire un nombre croissant de propriétés chimiques et physiques du bois par spectrométrie infra-rouge, telle que les teneurs en extractibles, le contenu et la composition en lignines, les quantités de glucose et xylose, le potentiel de saccharification...



Le nouveau Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'Arbre (LICA) Photo © Gilles Pilate, INRA-AGPF

- **Le nouveau Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'Arbre (LICA)**

L'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la formation du bois et dans l'élaboration de ses propriétés met en jeu des approches de biologie intégrative, impliquant la production d'arbres génétiquement modifiés. L'utilisation de ce type de matériel nécessite des procédures et des installations spécifiques qui sont présentes dans le LICA, un bâtiment associant une serre S2 et un laboratoire L2, inauguré en Juin 2017. A terme, cet ensemble doit évoluer en plateau technique pour accueillir les partenaires scientifiques français ou étrangers désireux d'utiliser les techniques d'ingénierie cellulaire pour produire et caractériser des arbres GM. Le laboratoire accueille les équipements nécessaires à ce type d'étude, notamment des équipements acquis dans le cadre du PIA Xyloforest (2011-2019). Enfin, grâce au financement du PIA Genius (2012-2019), les nouvelles techniques d'édition du génome (système CRISPR-CAS9) sont évaluées sur le modèle peuplier :

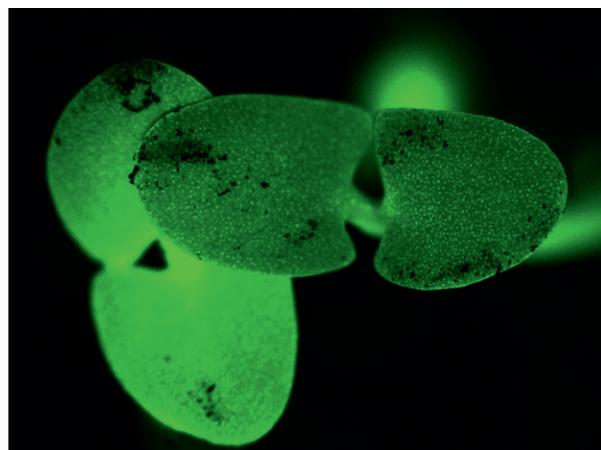
cette technique plus précise que la transformation génétique classique rend possible le remplacement d'allèle.

- **Un site atelier pour l'étude de l'adaptation locale : le gradient altitudinal**

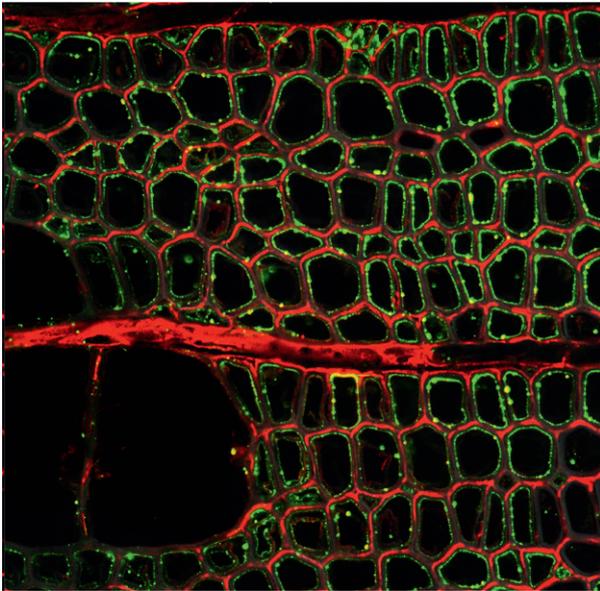
Certaines espèces d'arbres forestiers se distribuent et se structurent le long de gradients altitudinaux. Cette distribution est associée à de grandes variations environnementales. De tous les facteurs liés physiquement à l'altitude, la température est celui qui varie le plus fortement et le plus systématiquement. A ces fortes variations environnementales correspondent des pressions de sélection divergentes favorisant l'apparition de phénotypes et de groupes d'arbres différemment adaptés en fonction de l'altitude. Les chercheurs de l'unité AGPF ont installé le long d'un gradient altitudinal mélèze un dispositif de transplantation croisée de clones originaires de quatre niveaux altitudinaux. Les quatre niveaux couvrent une gamme d'environnement contrastés auxquels s'ajoute l'effet du réchauffement global. Parallèlement les arbres-mères d'où sont issus les clones transplantés sont également suivis. Les caractères mesurés vont des cernes annuels pour les arbres-mères à la phénologie du débourrement et de l'arrêt de végétation à la croissance chez les copies végétatives transplantées. Ce site atelier permettra d'identifier les signatures des deux mécanismes responsables de l'adaptation, la plasticité phénotypique et l'adaptation génétique (ANR FLAG 2012-2017).

- **AGPF, un acteur majeur en génétique et amélioration des arbres forestiers au niveau européen**

AGPF joue un rôle central dans le développement et la mise en œuvre des programmes de génétique



Transformation in planta du peuplier : feuilles de peuplier ayant intégré de la GFP (Green Fluorescent Protein) Photo © Françoise Laurans, INRA-AGPF



Marquage immunofluorescent d'un des composants de la paroi des cellules de bois

Photo © Françoise Laurans, INRA-AGPF

et d'amélioration chez les arbres forestiers au niveau national. De plus, les chercheurs de l'unité se sont investis de longue date pour structurer la recherche dans ce domaine au niveau européen et créer des synergies bénéfiques à tous : ainsi, AGPF a assuré et assure encore la coordination de projets européens de recherche portant sur ces aspects : Treebreedex, qui s'est terminé en 2011, suivi par NovelTree (2010-2012), Tree4Future 2012-2016, Topwood (2015-2018). Également, les chercheurs de l'unité AGPF ont organisé cinq conférences internationales dans ce domaine au cours des dernières années.

• **Des liens forts avec la filière forêt-bois**

Historiquement, l'unité AGPF participe aux missions d'intérêt général pilotées par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation dans le domaine de la génétique et de l'amélioration des arbres forestiers, notamment en participant à des instances nationales : ainsi, six chercheurs/ingénieurs de l'unité font partie du secrétariat de la section Arbres Forestiers du CTPS (Comité Technique Permanent de la Sélection) et quatre sont également membres de la CRGF (Commission des Ressources Génétiques Forestières). De plus, AGPF est à l'origine de la création de nouvelles variétés chez l'Épicéa, le Pin sylvestre, le Peuplier deltoïde et le Peuplier noir, et également dans la mise en place de nouveaux vergers à graines pour le Mélèze, le Douglas, le Sapin de grandis et de nombreux vergers à graines participatifs pour un nombre important d'espèces d'arbres forestiers de

moindre intérêt économique, sur lesquelles les investissements en recherche sont actuellement limités. Enfin, l'unité AGPF est partie prenante du Programme Chalfrax sur la gestion des frênaies sinistrées par la chalarose co-financé par la filière (France Bois Forêt) et le Département de la Santé des Forêts.

Contacts :



Directeur : Gilles Pilate

Directeur-Adjoint : Annabelle Déjardin

UR Amélioration, Génétique et Physiologie Forestières

INRA - Centre Val de Loire

2163, Avenue de la Pomme de Pin

CS 40001 Ardon

45075 Orléans Cedex2

Tel : 02 38 41 78 00

Fax : 02 38 41 78 79

Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer (GICC)

Le GICC est une Unité Mixte de Recherche du CNRS et de l'Université François Rabelais de Tours. Depuis sa création en 2008, ses équipes étudient les mécanismes physiopathologiques de maladies cancéreuses (leucémies, gliomes, cancers digestifs), et immuno-inflammatoires afin de développer de nouvelles modalités thérapeutiques. Ceci est rendu possible par une approche multidisciplinaire. Lors du premier contrat (2008-2011), l'UMR 6239, sous la direction d'Yves Bigot puis de Marie-Claude Viaud-Massuard, associait des biologistes moléculaires et généticiens, des immunologistes, des pharmacologues, des chimistes, des rhumatologues et des gastro-entérologues. Suite à l'évaluation de l'AERES puis du CNRS de 2011, l'Unité a été renouvelée en 2012 sous la direction de Gilles Paintaud (UMR 7292). Elle compte aujourd'hui 78 membres, dont 46 permanents. Elle est organisée en 3 équipes, qui devraient se restructurer en 4 équipes lors du renouvellement de l'Unité en janvier 2018. Dans le cadre du nouveau contrat quinquennal, la signification du sigle GICC deviendra « Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire ».



Les équipes sont réparties sur différents sites, distants de plusieurs kilomètres : UFR de médecine, UFR de pharmacie, CHU Trousseau et CHU Bretonneau. Elles seront réunies dans un même bâtiment rénové, sur le site de l'UFR de médecine, fin 2019.

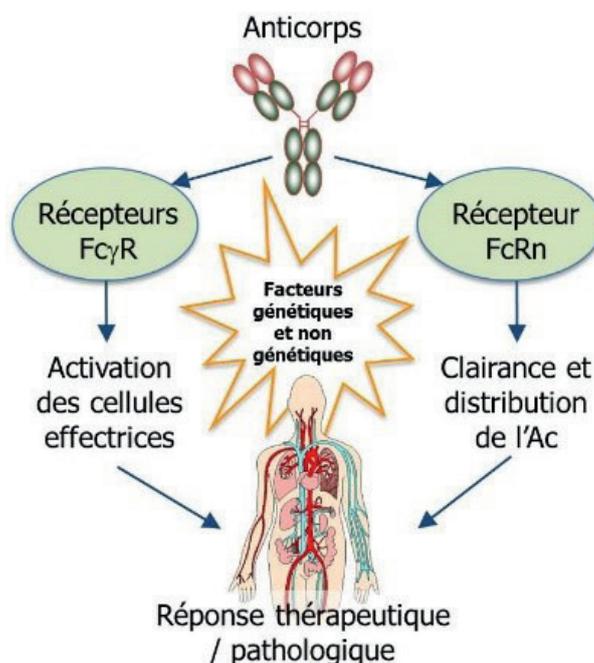
• Équipe A2RC « Anticorps, récepteurs Fc et réponses cliniques »

L'équipe A2RC étudie les facteurs, génétiques ou non (notamment l'activité de la maladie, les médicaments associés, etc.), en tant que sources de variabilité interindividuelle de la réponse aux anticorps monoclonaux thérapeutiques et aux anticorps pathogènes, et en particulier le rôle des récepteurs de la portion Fc des anticorps, Fc γ R et FcRn. Ses travaux s'appuient à la fois sur des modèles in vitro et précliniques, et sur des études chez les patients traités. La recherche biomédicale est nécessaire compte tenu de l'humanisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques et de la spécificité des cibles ; le transfert des résultats vers des modèles in vitro ou précliniques est nécessaire à la compréhension fine des mécanismes.

Conjointement aux modèles biologiques, l'équipe utilise des modèles mathématiques pour quantifier l'influence des sources individuelles de variabilité, pour décrire les phénomènes biologiques et pour concevoir une utilisation personnalisée des anticorps. Son approche est volontairement transversale, trans-pathologique, allant des maladies immuno-inflammatoires jusqu'aux cancers et, dans le domaine des anticorps pathogènes, l'équipe étudie les thrombopénies induites par l'héparine. La recherche biomédicale menée par l'équipe associe l'étude de biomarqueurs intervenant dans la cascade d'événements reliant la dose à la réponse (facteurs individuels dont génétiques, mesure des concentrations sanguines d'anticorps thérapeutiques, biomarqueurs de réponse) et la quantification de leurs relations par modélisation pharmacocinétique et pharmacocinétique-pharmacodynamique.

En 2011, l'équipe A2RC a joué un rôle majeur dans la création du LabEx MABImprove (« de meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés »). Hervé Watier coordonne ce LabEx et plusieurs chercheurs de l'équipe sont impliqués dans son animation scientifique. Ce LabEx regroupe actuellement 9 équipes de Tours et 11 équipes de Montpellier.

Au sein d'A2RC, le groupe Hémostase, dirigé par Yves Gruel, est le leader français dans le domaine des thrombopénies induites par l'héparine et il fait partie des rares équipes internationales travaillant sur ce sujet.



En 2010 a été créée une plateforme d'aide à l'étude des anticorps thérapeutiques chez l'Homme appelée CePiBAC pour Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps. Le CePiBAC, coordonné par Gilles Paintaud, est rattaché à la plateforme Recherche du CHRU de Tours. Les méthodes d'analyse des AcMo dans le sang des patients traités, dévelop-

pées dans un objectif de recherche, peuvent ainsi être valorisées dans le domaine des soins, pour le suivi thérapeutique pharmacologique des patients. C'est le centre de référence national pour le dosage des anticorps thérapeutiques du groupe de « suivi thérapeutique pharmacologique » de la Société Française de Pharmacologie depuis fin 2011.

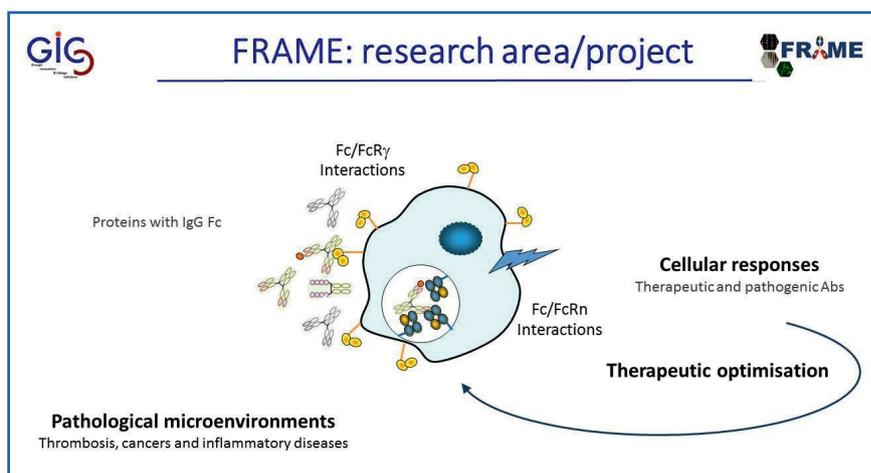
Dans le cadre de la demande de renouvellement de l'Unité présentée à l'HCERES, l'équipe A2RC se scinde en deux nouvelles équipes : FRAME (Fc Récepteurs, Anticorps et Micro-Environnement), dirigée par Valérie Gouilleux-Gruart, et PATCH (Pharmacologie des Anticorps Thérapeutiques chez l'Homme), dirigée par Gilles Paintaud.

• L'équipe FRAME

Elle s'est constituée autour de la problématique de la réponse aux anticorps thérapeutiques ou pathogènes suite à leur fixation aux récepteurs des IgG (Fc γ R et FcRn) et aux réponses cellulaires qui en découlent. Au cours du contrat qui se termine, l'importance du microenvironnement au sein duquel interagissent les anticorps avec différents partenaires s'est révélée capitale. En effet, certains éléments du microenvironnement s'avèrent être des compétiteurs très efficaces de ces interactions, comme les différents allotypes des IgG1 endogènes qui influencent la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques, ou les IgG1 et IgG2 endogènes susceptibles d'inhiber l'interaction des anticorps de thrombopénie induite par l'héparine avec le Fc γ RIIA et l'activation cellulaire qui en résulte.

Cette équipe étudie l'impact d'autres éléments du microenvironnement sur les interactions Fc/FcR dans le contexte de maladies traitées par des anticorps thérapeutiques comme certaines affections inflammatoires et cancers, ainsi que dans les thrombopénies induites par l'héparine, impliquant des anticorps dont les effets pathogènes sont FcR-dépendants. Certaines protéases, la pression partielle en oxygène (hypoxie) dans le sang ou au niveau de sites inflammatoires ou tumoraux sont susceptibles de modifier l'interaction des anticorps (ou des protéines de fusion comportant un Fc) avec leurs récepteurs. Il en est de même pour toutes les modifications apportées sur les anticorps thérapeutiques comme dans les « Antibody-Drug-Conjugate » (ADC), qui peuvent modifier ces interactions de manière directe par changement de la structure du Fc ou de manière indirecte en modifiant le microenvironnement. Ainsi, les conséquences des variations moléculaires du microenvironnement sur les interactions Fc-FcR sont analysées et leurs effets sur la

réponse cellulaire évalués en fonction du modèle étudié. FRAME s'intéresse en particulier aux récepteurs Fc γ RIIIA/Fc γ RIIA d'une part et au FcRn d'autre part en adaptant la réponse cellulaire étudiée aux propriétés effectrices engagées : cytotoxicité cellulaire (Fc γ RIIIA), agrégation ou sécrétion plaquettaire (Fc γ RIIA), et recyclage/ distribution des anticorps ou réponse anti-tumorale pour FcRn.



Le but ultime des travaux de l'équipe est d'améliorer la réponse aux anticorps thérapeutiques ou de mieux contrôler leurs effets pathogènes dans certains cas, comme dans la thrombopénie induite par l'héparine.

• L'équipe PATCH

Elle étudie les sources individuelles de variabilité de la réponse aux anticorps monoclonaux thérapeutiques afin de comprendre leur mode d'action chez l'Homme. Ces travaux reposent sur l'étude de facteurs de variabilité et de biomarqueurs intervenant dans la cascade d'évènements reliant la dose à la réponse (facteurs individuels notamment génétiques, concentrations sanguines des anticorps, biomarqueurs de réponse) et sur la quantification de leurs relations par modélisation pharmacocinétique et pharmacocinétique-pharmacodynamique. L'équipe a mis en évidence de nouvelles sources de variabilité et a montré l'interdépendance de la pharmacocinétique et de la relation concentration-effet des

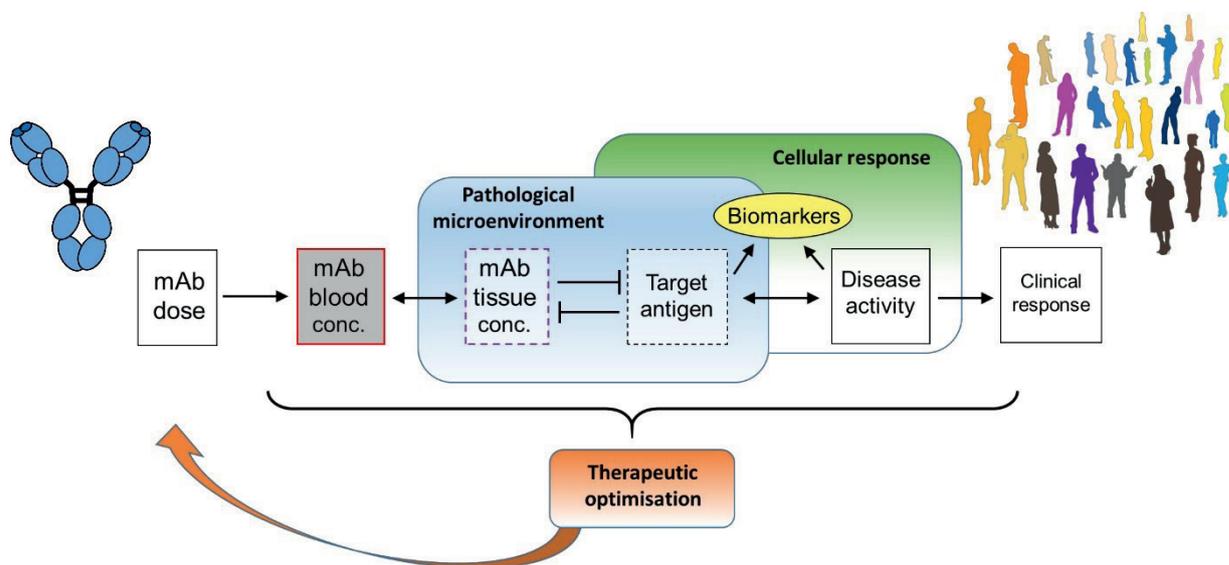
anticorps thérapeutiques. De plus, ceux-ci agissent sur des maladies correspondant à des systèmes complexes dont l'évaluation ne peut pas reposer sur un seul biomarqueur. L'objectif de la nouvelle équipe est donc d'étudier la relation dose-réponse des anticorps en développant des modèles mécanistiques («quantitative systems pharmacology») reflétant la physiopathologie de la maladie et permettant de mieux comprendre le mode d'action des anticorps thérapeutiques.

Les travaux associent deux approches expérimentales transversales :

- l'évaluation de biomarqueurs « candidats » en raison de leur relation avec l'antigène-cible de l'anticorps et/ou de leur implication potentielle dans la physiopathologie de la maladie, en termes de réponse cellulaire et/ou de microenvironnement pathologique ;
- et le développement de modèles mécanistiques

visant à étudier de façon intégrée et dynamique les biomarqueurs, la concentration d'anticorps, l'activité de la maladie et/ou les effets indésirables, et quantifiant l'influence des sources interindividuelles de variabilité. Ces modèles sont indispensables pour concevoir une optimisation thérapeutique fondée sur le mécanisme d'action des anticorps thérapeutiques.

L'équipe fait partie du consortium Européen IMI (Innovative Medicine Initiatives) « ABIRISK » (2011-2017), qui porte sur l'immunogénicité des biomédicaments. Dans ce cadre, elle est le laboratoire de référence pour le dosage des anticorps thérapeutiques dans les cohortes européennes ABIRISK. Par ailleurs, Denis Mulleman pilote le groupe Européen « MAGE » (Monitoring of Antibodies Group in Europe), dont les réunions ont été financées pendant deux ans par Le Studium, et qui associe des équipes de Turin, Madrid, Leuven et Amsterdam, différentes de celles du consortium ABIRISK.

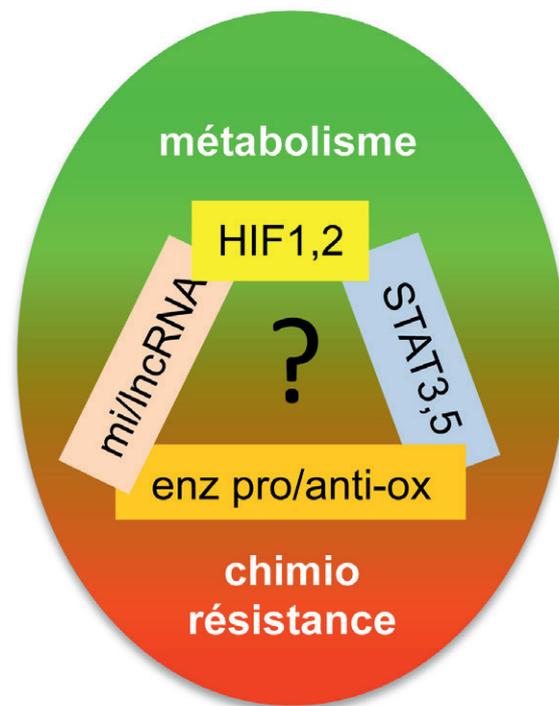
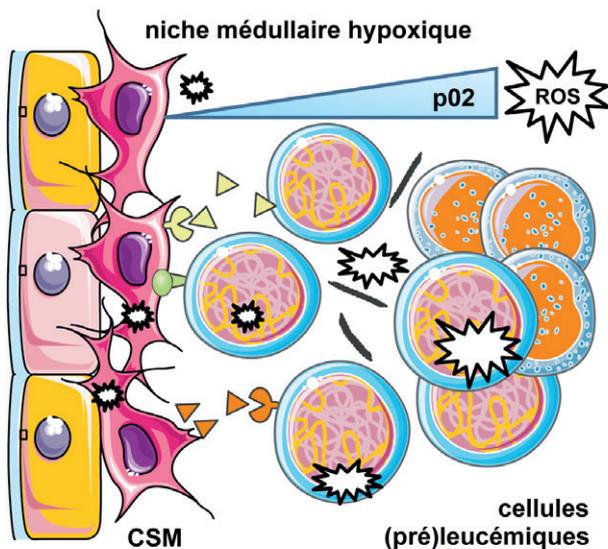


• Équipe LNOx: « Niche leucémique et métabolisme redOx »

Les travaux de cette équipe portent sur la caractérisation du niveau de stress oxydant (radicaux libres, etc.) dans les états pré-leucémiques (myélodysplasies) et les leucémies, en lien avec le microenvironnement médullaire et notamment les cellules souches mésenchymateuses (CSM) à l'origine de la niche leucémique. Ces recherches fondamentales ont pour but de comprendre l'impact des interactions cellules leucémiques/cellules souches médullaires sur les métabolismes redox/énergétique des partenaires de la niche et la chimiorésistance. Elles ouvrent des nouvelles perspectives thérapeutiques centrées sur la pharmaco-modulation du stress oxydant et des interactions entre les cellules leucémiques et leur micro-environnement, pour les sensibiliser aux chimiothérapies.

Les leucémies aiguës de l'adulte ont un mauvais pronostic lié à la résistance aux chimiothérapies. Leur fréquence augmente chez les sujets âgés, où elles s'inscrivent souvent dans l'évolution d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou myéloprolifératif (SMP), des états pré-leucémiques. Les cellules leucémiques sont en interactions étroites avec le microenvironnement médullaire au sein de niches leucémiques hypoxiques très impliquées dans la rechute, et LNOx concentre ses recherches sur leur rôle dans la leucémogénèse.

Sous la direction du Pr Olivier Herault, LNOx fédère des spécialistes de la niche hématopoïétique (pré) leucémique, du stress oxydatif, de l'hypoxie, de la signalisation et du génie génétique. Composée d'hé-



matologues (Pr Olivier Herault, Pr Jorge Domenech, Pr Emmanuel Gyan) et de chercheurs (Dr Fabrice Gouilleux – DR CNRS, Dr Frédéric Mazurier – D Inserm, Dr Florence Bonnin, MCU), LNOx a récemment densifié son potentiel de recherche, avec le recrutement de 3 ingénieurs (anciens post-docs), et l’acquisition de matériels lourds (>100k€) très spécifiques de sa thématique, dont un irradiateur de petits animaux (Faxitron®), une station d’hypoxie multi-incubateurs (Biospherix®), des analyseurs métaboliques en temps réel (Seahorse®, Omnilog®).

LNOx a intégré le LabEx MAbImprove début 2017. Elle est très active au niveau national et son directeur, directeur-adjoint de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) GOAL « Grand-Ouest Acute Leukemia », pilote plusieurs réseaux scientifiques : le réseau « Microenvironnement des niches tumorales » (9 équipes Inserm/CNRS) du Cancéropôle Grand-Ouest (GCO – www.canceropole-grandouest.com/), le GDR 3697 MicroNiT « Microenvironnement des Niches Tumorales » créé par le CNRS en 2015 (17 équipes Inserm/CNRS/CEA - www.micronit.fr), le Club Hématopoïèse et Oncogénèse (CHO) de la Société Française d’Hématologie (www.cho-hemato.fr). Au niveau international, LNOx a des collaborations très actives avec l’Autriche, le Canada, les USA et le Liban, et a été labellisée « centre expert » par la Myelodysplastic Syndromes (MDS) Foundation.

itaire (FHU) GOAL « Grand-Ouest Acute Leukemia », pilote plusieurs réseaux scientifiques : le réseau « Microenvironnement des niches tumorales » (9 équipes Inserm/CNRS) du Cancéropôle Grand-Ouest (GCO – www.canceropole-grandouest.com/), le GDR 3697 MicroNiT « Microenvironnement des Niches Tumorales » créé par le CNRS en 2015 (17 équipes Inserm/CNRS/CEA - www.micronit.fr), le Club Hématopoïèse et Oncogénèse (CHO) de la Société Française d’Hématologie (www.cho-hemato.fr). Au niveau international, LNOx a des collaborations très actives avec l’Autriche, le Canada, les USA et le Liban, et a été labellisée « centre expert » par la Myelodysplastic Syndromes (MDS) Foundation.

• **Équipe IMT : « Innovation Moléculaire et Thérapeutique »**

L’équipe IMT dirigée par le Pr Marie-Claude Viaud-Massuard étudie la synthèse d’hétérocycles azotés (composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes d’azote) avec pour objectif la mise au point de méthodes innovantes de synthèse et leur application en interface avec la biologie.

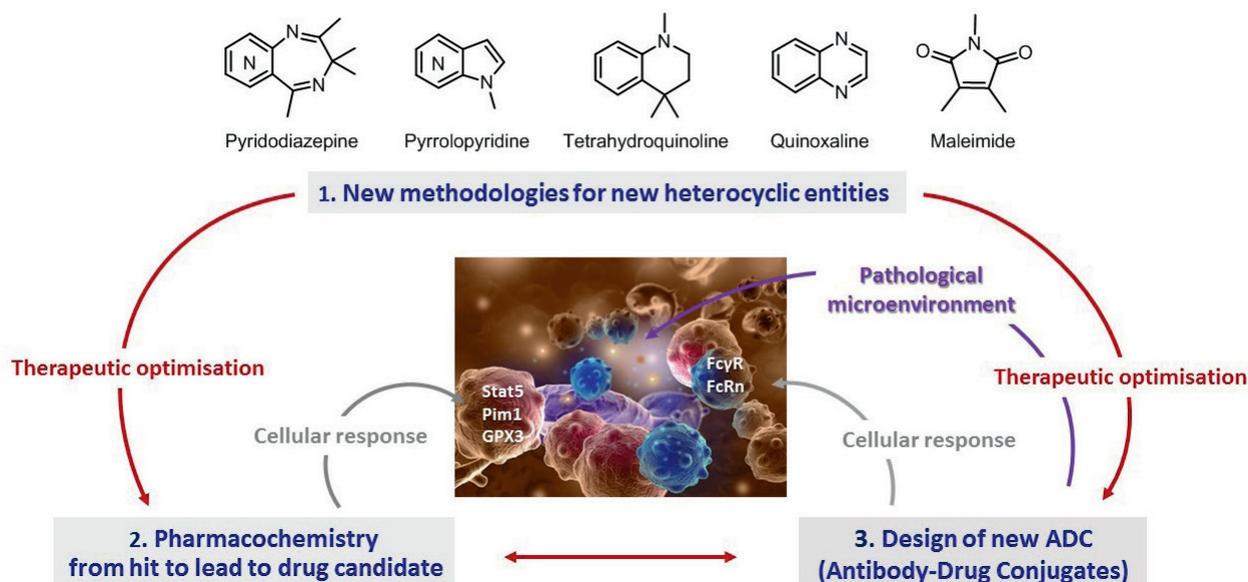
Sa stratégie scientifique repose sur l’étude des interactions entre petites molécules chimiques et acteurs des processus biologiques. Leurs travaux visent :

- à concevoir par modélisation moléculaire et par synthèse des structures hétérocycliques innovantes pour faire progresser des aspects méthodologiques de synthèse, et pour contribuer à la compréhension des mécanismes fondamentaux de la prolifération cellulaire, dans le cadre de la lutte contre le cancer ;
- à concevoir des couplages de molécules thérapeutiques avec des biomédicaments (ADC)

Le projet d’équipe s’articule autour des familles chimiques suivantes :

1 Conception de nouvelles entités hétérocycliques

L’équipe a acquis un savoir-faire dans la conception et la fonctionnalisation de structures mono, bi- et tricycliques azotés. Ces châssis moléculaires sont souvent soumis à des réactions métallocatalysées qui conduisent par réarrangement, fonctionnalisation, cycloaddition à de nouvelles entités non ou peu décrites dans la littérature. Ces structures hétérocycliques permettent également la réalisation de pharmacomodulations très intéressantes et pertinentes dans un but d’optimisation thérapeutique et pharmacologique (amélioration des paramètres



ADME des molécules). Ces modulations peuvent être orientées à partir d'études *in silico* (dynamique moléculaire et de pharmacomodulations virtuelles-fragment growing).

2 Pharmacochimie : acteurs moléculaires de la niche leucémique

Le lien entre quiescence et chimiorésistance des cellules leucémiques dans le microenvironnement tumoral nous a amené à la conception de nouveaux programmes de recherche. Il est aujourd'hui important de cibler les cellules souches leucémiques (CSL) souvent résistantes aux chimiothérapies mais aussi de cibler les cellules leucémiques dans la niche. L'équipe propose, en très étroite collaboration avec l'équipe LNOX, de concevoir par modélisation moléculaire, puis synthèse chimique des molécules inhibitrices de protéines (Stat5, Pim-1, GPX3, CDK) directement impliquées dans les leucémies.

3 Bioconjugaison : optimisation thérapeutique d'Antibody-Drug Conjugates (ADC)

Les différents édifices hétérocycliques que nous avons développés sont de bons outils moléculaires pour la bioconjugaison sur des anticorps (MABs) natifs. Notre nouvelle méthodologie de synthèse de linkers d'ADC présente une modularité remarquable

(tous les éléments clefs de l'ADC sont judicieusement interchangeables : le MAb, la technique d'accroche, l'hydrophobicité et la longueur du linker, le système de libération du principe actif ainsi que sa nature). L'amélioration de l'efficacité de ces nouveaux ADC thérapeutiques résulte du subtil équilibre des propriétés propres du MAb et de la délivrance contrôlée de la substance active. Cette amélioration sera rendue possible par la modulation des affinités de l'ADC/MAB au FcRn et aux FcγR dans des contextes pathogènes comme la leucémogénèse, la thrombose ou l'inflammation, qui sont des thématiques phares de notre unité.

Au niveau national, l'équipe est impliquée dans deux LabEx : SYNORG, labellisé en 2012 (l'équipe IMT est l'un des laboratoires partenaires), et MAbImprove, dont l'équipe est membre depuis 2015.

Les recherches et les compétences acquises par IMT au cours de ces huit dernières années ont conduit à la création d'une startup, McSAF « Chemical tools for bioconjugation and biodrugs », jeune CRO créée fin 2015 et hébergée au sein de l'Université François Rabelais de Tours. McSAF est spécialisée dans la modification chimique de biomédicaments et dans la chimie des bio-conjugués.



Pr Gilles Paintaud
 Directeur de l'UMR CNRS 7292
 GICC (2012-2017)
gilles.paintaud@univ-tours.fr



Pr Gilles Thibault
 Porteur du projet pour le renouvellement de l'Unité (2018-2022)
gilles.thibault@univ-tours.fr

Appels à projets de recherche d'intérêt régional - APR IR 2017

Les Appels à Projets de Recherche (APR) lancés par la Région distinguent :

- les APR « d'intérêt régional », pour des sujets de recherche en articulation avec les priorités et les politiques régionales,
- les APR « d'initiative académique », pour des sujets de recherche positionnés en termes de thématiques scientifiques, et reliés aux priorités scientifiques exprimées dans les stratégies de développement des établissements.

Le présent APR d'intérêt régional était destiné exclusivement à des projets qui s'inscrivent de manière avérée dans au moins un des sujets « en articulation avec les politiques régionales » listés en annexe.

Ces sujets « en articulation avec les politiques régionales » relèvent de plusieurs catégories:

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

Les projets « jeunes chercheurs », dont le porteur sera âgé de moins de 35 ans, ont bénéficié d'une attention particulière.

L'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2017 (APR IR 2017) a été lancé en octobre 2016 et clôturé le 12 décembre 2016.

Cette campagne d'appel à projets au titre de l'année 2017 concernait uniquement des sujets de recherche « d'intérêt régional », soit en articulation avec les politiques régionales. La liste de ces sujets figurait en annexe du cahier des charges de cet APR IR 2017.

Les projets ont été examinés selon une procédure en deux temps:

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

Ce sont les projets ayant fait l'objet d'une expertise scientifique favorable qui sont retenus de façon définitive pour bénéficier d'un financement de la Région.

À l'issue de cet Appel à projets de recherche d'intérêt régional (APR IR 2017) la Région avait reçu **104** projets (formulaires simplifiés). Après la première phase d'instruction, **42** projets ont été présélectionnés qui ont fait l'objet d'expertises scientifiques.

27 projets ont été retenus pour le vote en CP de juillet pour un montant total de subvention de **5 144 000 €** et 12 projets retenus pour le vote en CP d'octobre pour un montant total de **2 271 000 €**. Soit en tout **7 415 000 €** pour **39 projets**.

Au titre du BP 2017 de la Région, une AP d'un montant de 10 M€ a été ouverte pour le financement des projets de recherche d'intérêt régional et d'initiative académique.

En juillet, 8 projets Sciences du vivant (hors SHS et environnement) ont été retenus et 4 en octobre soit 12 projets en tout pour un montant total de 2 410 000 €.



Liste des 8 projets IR retenus à la Commission du 7 Juillet 2017

• 7UP

Étude et utilisation à visée thérapeutique de l'interleukine-7 dans l'inflammation pulmonaire

Porteur : Christophe PAGET

« Centre d'Etude Pathologies Respiratoires » (CEPR) (UMR U1100 INSERM-Univ. Tours), Tours (37)

Entreprise : ARTIMMUNE (45)

Durée : 24 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 435 k€)

• ADC-TKI

Développement d'un conjugué associant un Ac anti-HER2 et un inhibiteur de l'EGFR

Porteuse : Caroline DENEVAULT-SABOURIN

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

Entreprise : McSAF (37)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 405 k€)

• ARMADA

Anticorps monoclonaux pour le diagnostic et le traitement des allergies alimentaires à l'arachide

Porteur : Cyrille HOARAU

« Cellules Dendritiques et Greffes » (CDG) (EA4245, Univ Tours), Tours (37)

Entreprise : AGRO-BIO

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 284 k€)

• BEMOL

Bisphénols : occurrence Environnementale, interaction Métabolique et effet sur la gonade femelle

Porteuse : Sébastien ELIS

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

Entreprise : FNE (45) + FRAPS (37) + ASEF (13)+ RES (93)+ SEPANT(37) + Région Centre VdL

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 998 k€)

• CatharSIS

Bioproduction de Catharanthine : vers un sourcing par ingénierie métabolique des levures

Porteur : Vincent COURDAVAULT

« Biomolécules et Biotechnologies Végétales » (BBV) (EA2106, Univ. Tours), Tours (37)

Entreprise : Axyntis (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 461 k€)

• MoOGly

Modulation de l'activité de OGG1 et NEIL1, des ADN glycosylases humaines : applications connexes

Porteur : Bertrand CASTAING

« Centre de Biophysique Moléculaire » (CBM) (UPR 4301 CNRS), Orléans (45)

Entreprise : Greenpharma (45)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 767 k€)

• MISTIC-O

Matériaux intelligents pour la libération stimulée des bioactifs cosmétiques : partie objectivation

Porteuse : Emilie MUNNIER

« Nanomédicaments et Nanosondes » (NMNS) (EA6295, Univ. Tours), Tours (37)

Entreprise : Transderma

Durée : 24 mois – Subvention Région : 200 k€
(coût total prévu : 371 k€)

• MUTINH

Technologie innovante pour l'aérosolisation de biomédicaments à visée respiratoire

Porteuse : Nathalie HEUZÉ-VOURC'H

« Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires » (CEPR) (UMR U1100 INSERM-Univ. Tours), Tours (37)

Entreprise : BioEurope (28)

Durée : 36 mois – Subvention Région : 154 k€
(coût total prévu : 265 k€)

La Plateforme BCResources : une innovation en santé humaine pour la production d'anticorps monoclonaux 100% humains



Depuis quelques années, la prise en charge thérapeutique en santé humaine a bénéficié d'une avancée majeure avec l'arrivée des anticorps monoclonaux. Plus ciblés du fait de leur monoclonalité et donc d'une reconnaissance unique, ces molécules sont souvent plus efficaces que les traitements classiques. Ils ont également un autre avantage qui est celui d'avoir, pour la plupart des molécules, moins d'effets secondaires. Si de nombreuses molécules sont actuellement disponibles, notamment en cancérologie ou dans le cadre de maladies inflammatoires dysimmunitaires, il est à prévoir dans les années à venir que de nombreuses autres molécules soient rapidement commercialisées et que leur spectre d'utilisation (indication thérapeutique) soit largement étendu pour d'autres pathologies humaines.

La majorité de ces anticorps sont produits par transfection de gènes codant une immunoglobuline humaine à partir de lignées cellulaires ou d'hybridomes après immunisation. Ces anticorps ne sont pas complètement humains ce qui peut conduire dans quelques cas à une reconnaissance d'une partie de la molécule par le système immunitaire du patient. Cette conséquence, appelée immunisation, peut conduire à la neutralisation de l'anticorps et donc à son inefficacité thérapeutique. Cette immunisation peut également conduire à l'apparition de symptômes, allant de la simple fièvre ou d'une simple éruption jusqu'à des réactions plus graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients, comme un choc anaphylactique ou un syndrome d'activation cytokinique majeur.

Il apparaît ainsi nécessaire de réduire ce risque d'immunisation en produisant des anticorps plus proches de ceux produits chez l'Homme. Une des solutions serait de produire des anticorps monoclonaux 100% humains, en partant directement

de cellules humaines, sans transfection ou passage dans des cellules non humaines. De plus, l'Homme reste le meilleur producteur de molécules thérapeutiques, dont les anticorps représentent le meilleur exemple. L'accès aux anticorps humains est donc une source potentielle majeure pour identifier de nouvelles molécules thérapeutiques. De plus, obtenir des immunoglobulines humaines à partir du sang de patients, permettrait d'améliorer également le diagnostic en santé humaine. En effet, de nombreuses analyses en santé humaine sont dépendantes de sérums de patients pour notamment établir les contrôles qualités (gamme étalon).

Pour répondre à ces préoccupations, nous avons donc développé au sein de l'université François Rabelais de Tours en collaboration avec les services cliniques et biologiques du CHRU de Tours, une plateforme de production d'anticorps 100% humains à partir d'échantillons biologiques de patients.

Cette plateforme, appelée BCR pour « B Cell Resources » a pour fonction de produire des anticorps monoclonaux humains à partir de sang de patients atteints de maladies dysimmunitaires liées à la production d'anticorps pathologiques. Dans les maladies allergiques, il existe ainsi une production excessive d'anticorps d'isotype IgE et une probable insuffisance de production d'anticorps d'isotype IgG4 spécifiques d'un allergène. Dans le cadre des maladies auto-immunes, ce sont des anticorps dirigés contre des structures du soi qui sont en cause (auto-anticorps). Ces anticorps sont produits chez ces patients à partir de lymphocytes B qui sont présents dans le sang. Ils sont donc accessibles par la réalisation d'un prélèvement sanguin.

La production d'anticorps par la plateforme BCR est ainsi possible par l'accès à des prélèvements

sanguins de patients suivis au CHRU de Tours qui sont immunisés contre une cible d'intérêt (auto-antigènes, allergènes, biomédicaments,...). À partir d'échantillons sanguins transférés du laboratoire d'immunologie du CHRU (Pr Watier) à la plateforme BCR, les lymphocytes B des patients sont isolés puis immortalisés afin d'obtenir des clones producteurs d'anticorps 100% humains.

laboratoire de type L2 de 31 m², un espace bureau de 21 m², une salle de biochimie/production de 16 m² ainsi qu'une salle de stockage (congélateurs -20°C, -80°C...) de 9 m². Le laboratoire est équipé de 2 PSM, 3 incubateurs, 1 cytomètre en flux (9 couleurs) et de tout le matériel nécessaire pour la culture cellulaire, le criblage et la production d'anticorps. L'équipe est constituée d'un

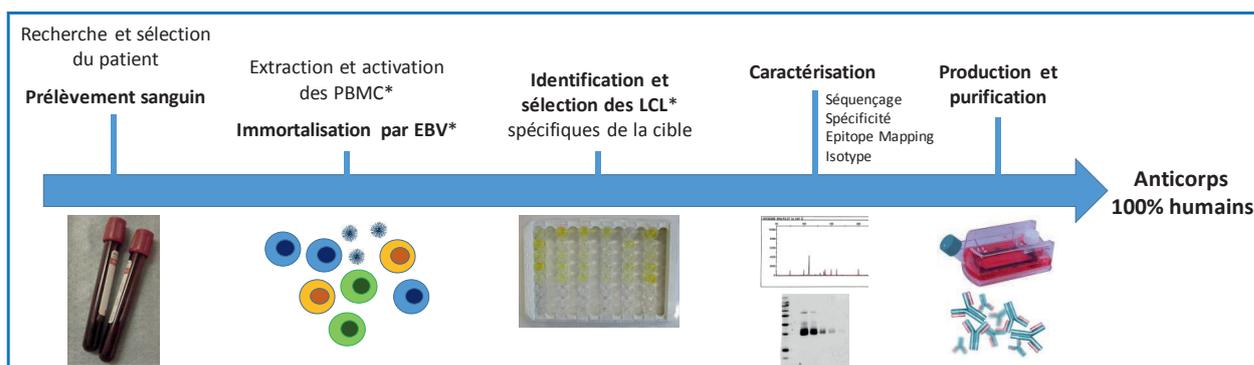


Le criblage régulier des clones par la technique ELISA permet de sélectionner les clones d'intérêt qui sont ensuite mis en production et dont les anticorps sont purifiés par nos soins. La plateforme BCR est également en mesure de réaliser différents tests pour mieux caractériser les anticorps d'intérêt.

Créée en 2015, la plateforme BCResources est rattachée à l'équipe EA4245 depuis juin 2015. Elle bénéficie d'un soutien financier de la région Centre Val de Loire (ARD2020, APR-IR2015, APR-IR2017), ce qui a permis notamment un aménagement en septembre 2016 dans des locaux neufs au niveau de l'UFR de Médecine de Tours avec un

enseignant chercheur de l'Université (Dr Hoarau, MCU-PH MD, PhD, HDR) et d'une ingénieure de recherche (Dr Lemoine, PhD). Nous avons à ce jour obtenu plusieurs anticorps dans le domaine de l'allergie et des maladies auto-immunes en collaboration avec des équipes de l'INRA, de l'INSERM et de l'Université de Tours. Un brevet ainsi qu'une publication sont en préparation. Notre développement nécessitera dans les mois à venir de recruter d'autres collaborateurs de manière à augmenter notre capacité de production de nouveaux anticorps.

Si cette plateforme est une structure hospitalo-universitaire associant l'Université François Rabelais



de Tours et les services cliniques et biologiques du CHRU de Tours, elle est également ouverte aux industriels. En effet, la production de ces anticorps monoclonaux est destinée à toutes les équipes de recherche académique de notre Université, mais également aux industriels, travaillant sur des maladies dépendantes d'anticorps chez l'Homme (allergie, autoimmunité) ou sur les anticorps dirigés contre les médicaments (biomédicaments). Nous envisageons de développer dans les années à venir une structure privée qui pourra commercialiser les anticorps produits par la plateforme.

En résumé, l'intérêt majeur de la plateforme BCR pour les académiques et les industriels est de pouvoir obtenir une source inépuisable d'anticorps 100% humains. En effet, l'une des contraintes majeures de la recherche sur les maladies humaines dépendantes d'anticorps est liée à une faible disponibilité d'anticorps humains provenant uniquement des sérums des patients. Les sérums des patients, même poolés, sont peu reproductibles et surtout difficiles d'accès et limités dans le temps. Un autre intérêt de la plateforme est de développer des anticorps monoclonaux standardisés, étape primordiale et indispensable pour les industriels dans la mise au point de systèmes de mesure fiables, reproductibles et quantitatives. Enfin, la plateforme BCR s'implique également dans le développement d'anticorps humains à visée thérapeutique dans le cadre de pathologies auto-immunes, inflammatoires et allergiques.



Pour toute information, n'hésitez pas à prendre contact avec nous.

Dr Cyrille HOARAU : hoarauc@univ-tours.fr

Dr Roxane LEMOINE : roxane.lemoine@univ-tours.fr

02 47 36 63 76

Des modèles de peau toujours plus performants pour l'évaluation des produits cosmétiques



Évaluer l'activité de composés et leur mécanisme d'action est fondamental pour développer des produits cosmétiques en s'appuyant sur une base scientifique. Se pose alors la question de savoir sur quel matériel et dans quelles conditions faire ces tests.

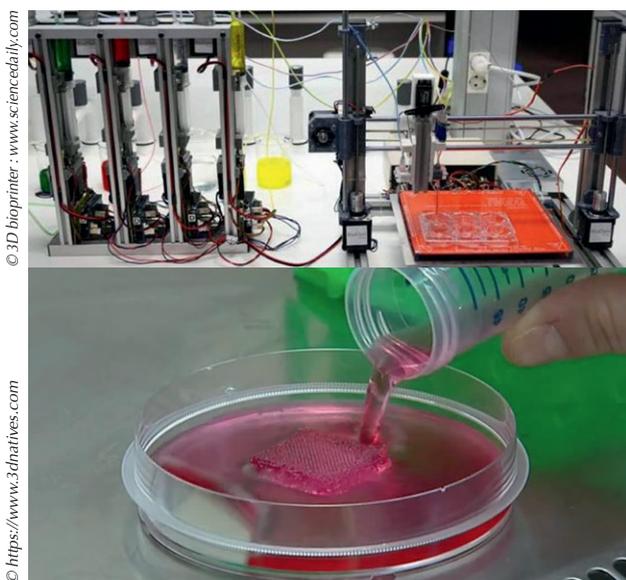
L'interdiction d'utiliser les animaux dans le domaine de la cosmétique, décidée en 1993 par l'Union Européenne et appliquée depuis 2013, a conduit les scientifiques et les industriels à trouver des solutions alternatives. Le marché de l'industrie cosmétique étant grandissant au niveau mondial, la demande pour des modèles permettant de tester des composés ou produits finis est en très forte expansion actuellement.

Pour remplacer les animaux, l'approche a consisté à développer des modèles en utilisant des cellules de peau humaine, provenant généralement de déchets hospitaliers, qui sont maintenues en culture in vitro ou bien à immortaliser ces cellules de peau. Au départ ces modèles étaient relativement simples en travaillant sur un seul type cellulaire cultivé en monocouche. Ils sont loin d'être représentatifs de la peau mais peuvent suffire pour des tests simples et préliminaires tel que la mesure d'un effet non toxique. La peau étant d'une part, un organe très complexe et bien structuré, et, d'autre part, constituée de différentes cellules qui interagissent entre-elles, il a été nécessaire de construire des modèles plus fidèles respectant la structure de la peau. Des modèles tridimensionnels ont donc vu le jour avec seulement un épiderme, avec épiderme + derme, avec épiderme +

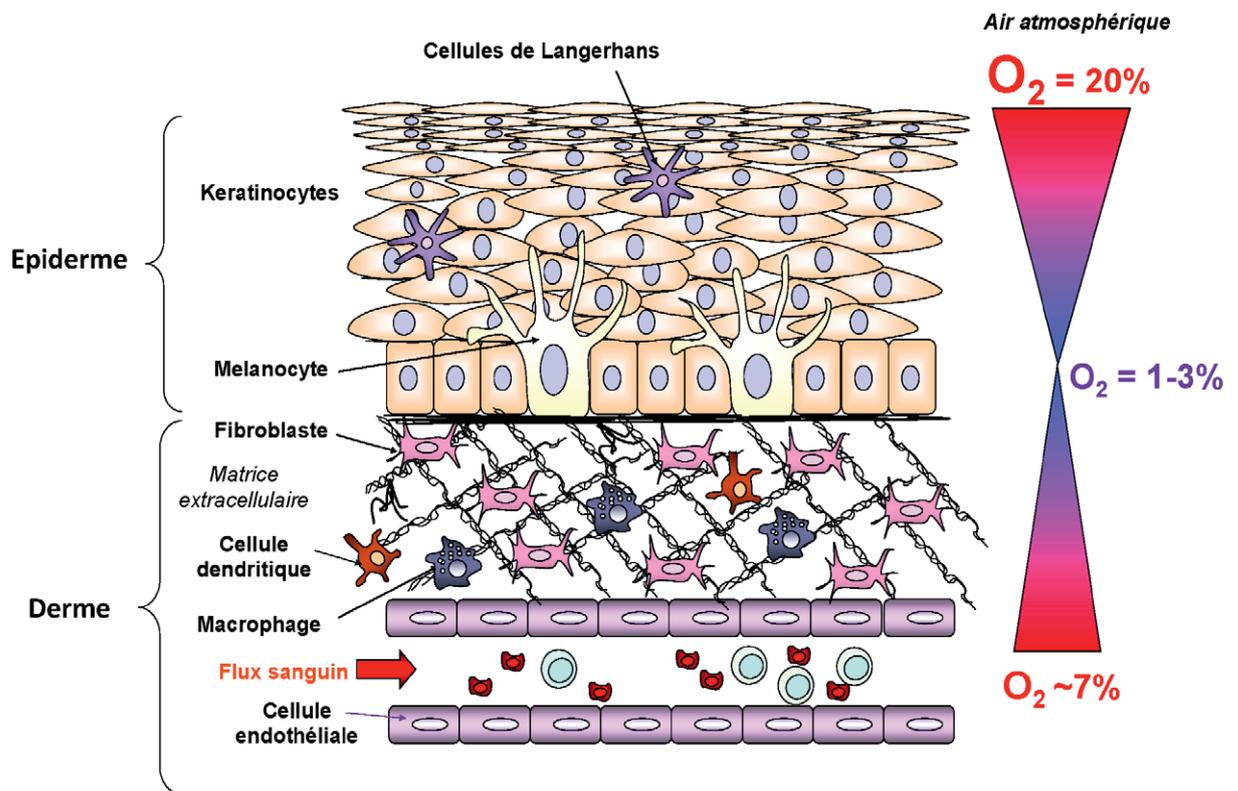
derme + hypoderme. Actuellement, ces modèles se complexifient par ajout de cellules supplémentaires telles que les cellules de Langerhans pour reproduire l'immunité de la peau, les cellules endothéliales pour essayer de reproduire les microvaisseaux du derme. **Avec l'avènement récent de la technique de 3D Bioprinting permettant de reconstruire une architecture cellulaire en trois dimensions, on peut espérer obtenir plus facilement des modèles plus fidèles à la peau.**

Plusieurs laboratoires académiques et industriels, principalement des régions lyonnaise et toulousaine, sont impliqués dans ces développements, certains modèles étant déjà commercialisés.

Le challenge est aussi maintenant d'obtenir des modèles in vitro qui soient le plus conforme à la peau in situ c'est-à-dire qui tiennent compte à la fois des aspects biologiques (différents types cellulaires, structuration en différentes couches) mais aussi de l'aspect physicochimique (respect de la température, du pH, du taux d'humidité, du taux d'oxygène). En effet, les études scientifiques de plus en plus nombreuses montrent que l'ensemble de ces paramètres définit un microenvironnement spécifique de chaque organe qui participe activement à la régulation des activités cellulaires. Des études ont montré que le taux d'oxygène dans la peau est très bas (1-3% dans l'épiderme, 3-7% dans le derme) comparativement à d'autres organes du corps. En effet, la partie supérieure de la peau, l'épiderme, n'est pas vascularisée donc l'oxygène n'arrive que par diffusion passive dans le tissu, à partir de l'air ambiant extérieur et à partir du derme, couche sous-jacente, qui, elle, contient des microvaisseaux sanguins assurant l'oxygénation.



Un derme imprimé en 3D chez 3d.FAB



Variation du taux d'oxygène dans les différentes couches et sous-couches de la peau
(Illustration © Catherine Grillon)

Notre groupe du Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans a montré que la pression partielle en oxygène influe sur différentes activités cellulaires et sur la production de différentes molécules (protéines membranaires, facteurs solubles, microARNs) par les cellules cutanées. Or, les cultures *in vitro* sont réalisées habituellement dans des incubateurs à 37°C en présence de 5% CO₂ et 95% d'air ambiant, soit environ 18-19% d'oxygène ce qui n'est pas du tout physiologique. Notre but est donc de reproduire des modèles de peau, plus ou moins complexes, en respectant les conditions d'oxygénation réelles de la peau. Ces développements sont financés au travers de

plusieurs projets portant sur différentes études de la peau (FUI Glycoskin I, thèse CIFRE avec Libragen, ARD2020 Cosmétosciences PLASMA-COSM). Ces nouveaux modèles plus performants sont importants pour évaluer l'activité de composés et leurs mécanismes d'action dans les conditions les plus proches de la peau *in situ*. De plus, au niveau fondamental, ils permettent une étude des mécanismes moléculaires et cellulaires ayant réellement lieu dans la peau dans le but d'identifier des voies métaboliques ou des cibles pertinentes pour développer de nouvelles stratégies dans le domaine dermocosmétique.



Voir aussi « Le Monde Sciences et Médecine », n°254, 15 mars 2017.

Contact :

Catherine Grillon

Groupe thématique « Biologie de la peau »
Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS
catherine.grillon@cnrs-orleans.fr

ViroCoVax, une jeune entreprise dédiée à la mise au point de vaccins innovants contre des maladies virales d'importance mondiale

La société ViroCoVax a pour ambition de mettre au point et de développer des vaccins innovants, sûrs et efficaces contre des pathologies virales majeures induites par les



virus de l'Hépatite C, le virus Zika ou le virus de la dengue. Pour atteindre son objectif, la jeune société tourangelle collabore avec l'Unité de Recherche « Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites » de l'Université François Rabelais de Tours, qui a développé depuis plusieurs années une technologie et un savoir-faire unique.

Un besoin fort pour des vaccins

Les virus de la famille des Flaviridae sont responsables de maladies infectieuses à fort impact économique et sanitaire en santé humaine, parmi lesquelles :

- **L'hépatite C** : 170 millions de personnes sont chroniquement infectées par VHC dans le Monde et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que près de 4 millions de nouvelles infections surviennent chaque année dont 18 000 aux Etats-Unis. Généralement asymptomatique, la maladie se révèle que plusieurs années plus tard, bien souvent sous la forme d'une hépatite chronique active. Aujourd'hui, si des traitements antiviraux sont commercialisés et disponibles dans les pays industrialisés, aucun vaccin n'est à ce jour enregistré.

- **Zika** : identifié en 1947, la propagation récente du virus Zika et son implication dans des micro-céphalies néonatales et dans le syndrome de Guillain-Barré alarment l'OMS. Actuellement aucun vaccin n'est commercialisé.

- **Dengue** : La dengue, endémique dans de nombreux pays, provoque un syndrome de type grippal et peut évoluer vers des complications potentiellement mortelles, notamment chez les jeunes enfants. Selon une estimation récente de l'OMS, 390 millions de cas de dengue sont dénombrés chaque année dont 96 millions avec des manifestations cliniques. Actuellement, un seul vaccin contre la dengue a été enregistré (Sanofi) en vue d'une utilisation chez des personnes âgées de 9 à 45 ans.

Les études pharmaco-économiques réalisées par la société ont confirmé le besoin de vaccins pour lutter efficacement contre ces pathologies et ont évalué leur potentiel marché entre un et quatre milliards d'euros.

Portefeuille produits et modèle d'affaires

Pour atteindre ses ambitions, ViroCoVax s'appuie sur la technologie et le savoir-faire de l'Unité Mixte Université François Rabelais de Tours – INSERM U966 (« Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIVH) ») dirigée par le Professeur Philippe Roingard. Cette technologie a fait l'objet de deux familles de brevets détenues par l'Université François Rabelais de Tours et gérées par la

Virus ciblé	Découverte	Développement industriel	Développement préclinique	Développement clinique
Hépatite C				
Zika				
Dengue				

SATT Grand Centre.

Le portefeuille Produits de la société et leurs stades d'avancement sont détaillés dans la Figure ci-dessous. Avec le soutien d'investisseurs, ViroCoVax a pour ambition de développer ses produits jusqu'en fin de Phase II afin de démontrer, sur les populations cibles, l'innocuité et l'immunogénicité de ses produits. Les Phases tardives de développement mais également la production et la commercialisation des futurs vaccins, seront confiées à des partenaires industriels en échange de paiements forfaitaires et de redevances qui assureront la croissance financière de l'entreprise.

Équipe

L'équipe fondatrice de ViroCoVax est constituée des principaux scientifiques de l'Unité U966 impliquée dans la technologie (le **Professeur Philippe Roingeard**, le **Dr Christophe Hourieux**, le **Dr Romuald Patient** et le **Dr Élodie Beaumont**) ainsi que du **Dr Édouard Sèche**, Président de la société et qui dispose de 15 années d'expérience dans le secteur des biotechnologies (VitamFero, Acticor Biotech).

L'équipe sera prochainement renforcée avec plusieurs recrutements de cadres clés qui prendront notamment en charge le développement industriels, préclinique et clinique des vaccins de ViroCoVax.

Soutiens

Le projet scientifique et entrepreneurial de ViroCoVax est fortement soutenu par :



Ces soutiens se sont notamment matérialisés par l'obtention d'une bourse French Tech Emergence de BPI France et par l'obtention par l'Unité U966 de financements de la Région Centre Val de Loire (ARD2020 Biomédicaments) et de la SATT Grand Centre (Aide à la maturation). Il est également à noter que l'Unité U966 a été lauréat en 2009 d'une Merieux Research Grant pour ses travaux de recherche sur le vaccin contre l'hépatite C (pour plus d'informations, voir aussi l'article du Professeur Philippe Roingeard dans la lettre n°64 de Biotechnocentre).



Contact :

Édouard Sèche

Président, Directeur Général

ViroCoVax,

8 rue Honoré de Balzac – 37000 Tours

06 19 65 45 23

e.seche@virocovax.com

Liste des docteurs de l'école doctorale 549 SSBCV 2016

Université d'Orléans

- **Thibaud ALAIME** *Synthèse de molécules hétérocycliques azotées énergétiques.* Direction : G. GUILLAUMET & E. PASQUINET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Rabia BELAROUSSI** *Pyrodopyrazelodrazines : synthèse, fonctionnalisation, application biologiques.* Direction : G. GUILLAUMET & S. ROUTIER (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Maxime BESSIERES** *Synthèse métallo-catalysée et activation C-H de molécules hétérocycliques ciblant l'inhibition des protéines NS3 et NS5 du virus de la dengue.* Direction : L. AGROFOGLIO & V. ROY (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Chloé COCAUD** *Synthesis of novel types of glycoside mimics : iminosugars carrying a fluorinated aglycone. Development of methodologies and applications.* Direction : O. MARTIN (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Ines DJEGHDIR** *Identification et caractérisation de facteurs de transcriptions appartenant à la famille des régulateurs de réponse de type B, impliqués dans la réponse à la sécheresse chez le peuplier.* Direction : S. CARPIN (LBLGC, EA1207, Univ. Orléans)
- **Johanna DUVAL** *La mise en place d'une méthode d'extraction et d'analyse par les fluides supercritiques pour la caractérisation des molécules bioactives dans les matrices lipidiques [...].* Direction : E. LESELLIER (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Manoussa-Ethel FANNY** *Rôle des inflammases NCRP2 et ULRP6 dans le renouvellement de l'épithélium pulmonaire, l'inflammation et [...].* Direction : I. COUILLIN & F. ERARD (INEM, CNRS/Univ. Orléans)
- **Marta GALANTI** *Modèles de diffusion moléculaire dans des milieux denses. Applications au transport intracellulaire.* Direction : F. PIAZZA (CBM, UPR4301 CNRS)
- **Marie-Pierre GOSSELIN** *Vectorisation d'ARN interférent pour le traitement du cancer du sein et ses métastases pulmonaires.* Direction : P. MIDOUX & C. PICHON (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Ameziane HERZINE** (*) *Impact de l'exposition chronique aux pesticides sur le développement et le fonctionnement du système nerveux central d'un modèle mammifère : aspects neurotoxico-génétiques.* Direction : S. MORTAUD (INEM, CNRS/Univ. Orléans)
- **Thomas JANVIER** *Imagerie multimodale de l'os sous-chondral dans la gonarthrose.* Direction : E. LEPESSAILLES (I3MTO, Univ. Orléans)
- **Zaineb JEMMALI** *Développement de nouveaux outils analytiques pour le screening rapide et la caractérisation de molécules actives dans les extraits de plantes.* Direction : C. ELFAKIR (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Sophie LAINE** *Conception, synthèse et caractérisation de sondes IRM à base de complexes de lanthanides ou de fer (II) permettant la détection et le suivi de l'activité enzymatique.* Direction : E. JAKAB-TOTH (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Lisa LAURENT** *Rôle des interactions écologiques multiples dans la dynamique de l'écosystème forestier soumis aux changements de climat et de pratiques.* Direction : P. BALLANDIER (IRSTEA, Nogent-sur-Verneuil, Univ. Orléans)
- **Fanny MAGNE** *Conception et synthèses de spirocycliques à visée thérapeutique.* Direction : G. GUILLAUMET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Ivana MARTINIC** *Luminescent lanthanide-based macromolécules, matériels and biomatériaux bioanalytical applications and biological imaging.* Direction : S. PETOUD (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
- **Marija MAZOR** *Une nouvelle souche cellulaire chondrocyte-like issue d'un genou arthrosique : potentialité de dégénérescence du cartilage ?* Direction : H. TOUMI & E. LEPESSAILLES (I3MTO, EA4708, Univ. Orléans)
- **Mohammed NAAS** *C et N arylations en série hétéro-cyclique. Application à l'élaboration de molécule à visée biologique.* Direction : G. GUILLAUMET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Florian RAES** (*) *Imagerie Photoacoustique in vivo couplée à l'Echographie haute résolution et à la Fluorescence infra-rouge en recherche préclinique translationnelle.* Direction : S. LERONDEL & A. LE PAPE (CIPA-Phenomin-TAAM CNRS, Orléans)
- **Romain REY-RODRIGUEZ** *Enamides : synthèse et réactivité.* Direction : I. GILLAZEAU (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Amra SECEROVIC** *Identification et caractérisation des acteurs moléculaires responsables des propriétés mécaniques du bois de tension chez des espèces avec ou sans couche G.* Direction : G. PILATE & A. DEJARDIN (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Doina SIRBU** *Nouvelles méthodologies de synthèse des azobidipyr, fluorophores organiques absorbant dans le proche IR.* Direction : F. SUZENET (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)

- **Zahira TBER** *Élaboration d'imidazopyridines et d'imidazodiazimes à visée biologique. Fonctionnalisation de ces hétérocycles au moyen de catalyseurs à impact environnemental réduit.* Direction : G. GUILLAUMET & S. BERTEINA-RABOIN (ICOA, UMR7311 CNRS/Univ. Orléans)
- **Victor TERRIER** *Synthèse par ligation chimique de*

mini-protéines contenant des ponts... sulfures à fort potentiel thérapeutique. Direction : A. DELMAS (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)

- **Alexandra VUILLAMY** *Développement de complexes polynucléaires avec Ln (III) pour l'imagerie et les applications bioanalytiques.* Direction : J. HAMACEK (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)

Université de Tours

- **Abdelgadir ALAMIN** *Apport de la Chromatographie de Partage Centrifuge à l'étude phytochimique de 3 plantes utilisées en médecine traditionnelle soudanaise.* Direction : C. ENGUEHARD-GUEIFFIER (UMR Inserm U 1069)

- **Nabeel ALNAHHAS** *Possibilités d'amélioration de la qualité de viande chez le poulet par la sélection génétique et interactions avec le mode d'élevage.* Direction : E. DUVAL et C. BERRI (UR INRA 83)

- **Geoffrey BAILLEUL** *Les défensines aviaires : nouveau moyen de lutte contre les entérobactéries pathogènes.* Direction : A.C. LALMANACH (UMR INRA 1282)

- **Julien BARTZEN-SPRAUER** *Caractérisation du système RFRP-3 chez la brebis : effet d'un progestagène et analyse morpho-fonctionnelle.* Direction : M. BELTRAMO (UMR CNRS 7247 INRA 85)

- **Djihad BENCHERIT** *Étude des dommages à l'ADN induits par le virus de la maladie de marek et de leur implication dans la pathogénèse virale.* Direction : C. DENESVRE (UMR INRA 1282)

- **Lucile BURGER** (*) *Effet de l'entraînement des fonctions exécutives sur l'utilisation appropriée de stratégies de mémoire au cours du vieillissement : étude comportementale et électrophysiologique.* Direction : L. TACONNAT (UMR CNRS 7295)

- **Robin CAILLON** *Biogéographie du microclimat foliaire : mécanismes et conséquences sur les relations plantes-insectes.* Direction: C. SUPPO (UMR CNRS 7261)

- **Édouard COUDERT** *Mécanismes régulant l'utilisation périphérique du glucose chez l'oiseau. Focus sur le transport de glucose.* Direction : Tesseraud Sophie (UR INRA 83)

- **Hélène CUBEROS** *Les LIM kinases dans la neurofibromatose de type 1 : Caractérisation cellulaire et moléculaire de LIMK2-1, une isoforme associée à la déficience intellectuelle.* Direction : C. ANDRES (UMR Inserm U 930)

- **Julie DARTIER** *Étude du métabolisme mitochondrial dans la résistance des cellules cancéreuses Mammaires à la doxorubicine : Rôle du métabolisme énergétique*

mitochondrial et des cardioplins. Direction : J.-F. DUMAS (UMR Inserm U 1069)

- **Dimitri DAUDU** (*) *Caractérisation des récepteurs aux cytokinines de type CHASE-Histidine Kinase chez le pommier. Vers une utilisation de leur application biotechnologique.* Direction: J. CRECHE (EA 2106)

- **Lyes DEROUICHE** *Exposition développementale à l'éthinylestradiol et fonction de reproduction chez la souris : effets neuroendocrines et comportementaux.* Direction : A. DUITTOZ (UMR CNRS 7247 INRA 85)

- **Émilie DESFOSES** *Étude préclinique par imagerie métabolique du TDAH : Caractérisation des mécanismes physiopathologiques et des réponses aux traitements pharmacologiques.* Direction : P. CASTELNAU (UMR Inserm U 930)

- **Mamadou Amadou DIALLO** *Caractérisation d'un facteur de virulence à domaine kinase chez le parasite Apicomplexe Eimeria tenella.* Direction : A. SILVESTRE (UMR INRA 1282)

- **Binta DIEME** *Étude métabolomique de la pathologie autistique.* Direction : P. EMOND (UMR Inserm U 930)

- **Jonathan ELIE** *Développement de médicaments radiopharmaceutiques fluorés pour l'exploration en imagerie moléculaire TEP de la neuroinflammation.* Direction : D. GUILLOTEAU (UMR Inserm U 930)

- **Mélanie FAURE** *Effet de la metformine, un modulateur du métabolisme sur le développement gonadique : utilisation de deux modèles expérimentaux.* Direction : P. FROMENT (UMR CNRS 7247 INRA 85)

- **Thomas FIGUEROA** *Régulation et rôle d'ADAR1 dans l'hyper-édition phase-dépendante des transcrits ERL du GaHV-2 : un ARNinc antisens des pri-miARN des régions RI.* Direction: D. RASSCHAERT (UMR CNRS 7261)

- **Émilien FOUREAU** *Élucidation de la voie de biosynthèse des alcaloïdes de Catharanthus roseus et ingénierie métabolique dans la levure.* Direction : M. CLASTRE (EA 2106)

- **Thomas GOSSELIN** *Antidépresseurs, neuroinflammation et maladie d'alzheimer.* Direction: C. HOMMET (UMR Inserm U 930)

- **Carla GUARINO** *Caractérisation enzymatique de la protéinase 3 soluble et membranaire, une cible thérapeutique d'intérêt pour de nombreuses maladies inflammatoires.* Direction : B. KORKMAZ (UMR Inserm U 1100)
- **Sébastien GUIZARD** *Étude de l'organisation du génome de poulet à travers les séquences répétées.* Direction : Y. BIGOT (UMR CNRS 7247 INRA 85)
- **Kevin HUGUET** *Stabilité de Salmonella Genomic Island1 et son incompatibilité avec les plasmides IncA/C.* Direction : A. CLOECKAERT (UMR INRA 1282)
- **Genaro Alejandro HURTADO ESCOBAR** *Régulation de l'expression des fimbriae Pef et de l'invasine Rck par les nucléoprotéines H-NS, Hha et YdgT chez Salmonella Typhimurium.* Direction : I. VIRLOGEUX PAYANT (UMR INRA 1282)
- **Vincent JAOUEN** *Traitement des images multicomposantes par EDP. Application à l'imagerie TEP dynamique.* Direction : D. GUILLOTEAU (UMR Inserm U 930)
- **Ludovic JUEN** ^(*) *Synthèse et évaluation biologique d'inhibiteurs de Stat5 dans le traitement des leucémies myéloïdes.* Direction : M.-C. VIAUD-MASSUARD (UMR CNRS 7292)
- **Blandine MADJI HOUNOUM** *Étude des altérations du métabolisme induites par le glutamate dans un modèle in vitro de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) par une approche métabolomique.* Direction : S. MAVEL (UMR Inserm U 930)
- **Anthony MOREL** *Étude du rôle potentiel d'un récepteur du fragment Fc des immunoglobulines, le FCrN dans la réponse neutralisante dirigée contre le virus de l'hépatite C.* Direction : E. BLANCHARD-LAUMONNIER (UMR Inserm U 966)
- **Thi Thanh Loi NGUYEN** *Vaccin nanoparticulaire muqueux contre la toxoplasmose chronique et congénitale.* Direction : I. DIMIER-POISSON (UMR INRA 1282)
- **Lobna OULDAMER** *Évaluation de la spectroscopie par résonance magnétique du tissu adipeux mammaire comme marqueur non invasif de la part nutritionnelle du risque du cancer du sein.* Direction : P. BOUGNOUX (UMR Inserm U 1069)
- **Côme PASQUALIN** *Dynamique calcique dans les cardiomyocytes de veines pulmonaires de rat. Une hétérogénéité source d'arythmie ?* Direction : V. MAUPOIL-DAVID (ERL CNRS 7368)
- **Laurent POTIRON** *Rôle des phagocytes mononucléés dans la réponse immunitaire innée contre Cryptosporidium parvum.* Direction : F. LAURENT (UMR INRA 1282)
- **Jérémy POTTIER** *Variants de la portion Fc des IgG. Cartographie et analyse brevets, confrontation aux biomédicaments en développement et proposition d'une nouvelle nomenclature.* Direction : H. WATIER (UMR CNRS 7292)
- **Morgane, Mahtab SAMIMI** *Marqueurs pronostiques dans une cohorte historico-prospective de Carcinomes de Merkel.* Direction : A. TOUZE (UMR INRA 1282)
- **Mine SILINDIR** *The Preparation of Theragnostic Immunoliposomes/Immunoniosomes and Therapy of Parkinson's Disease.* Direction : S. CHALON (UMR Inserm U 930)
- **Mira TOUT** *Étude des relations dose-concentration-effet du rituximab dans les lymphomes non-hodgkiniens et la leucémie lymphoïde chronique.* Direction : D. TERNANT (UMR CNRS 7292)
- **Mohamed Amine ZORGANI** *Caractérisation d'ARN régulateurs chez Streptococcus agalactiae.* Direction: M.-F. LARTIGUE (UMR INRA 1282)

Étudiants primés en 2013 au 26^e Colloque (voir lettre n°60) ^(*), en 2014 au 27^e Colloque (voir lettre n°62) ^(*), en 2015 au 28^e Colloque (voir lettre n°64) ^(*) et en 2016 au 29^e Colloque (voir lettre n°66) ^(*).

La liste des docteurs de l'année 2015 a été publiée dans la lettre n°64.

Transplantation d'organes « hétérogéniques »

La transplantation chez l'homme souffre d'une pénurie de donneur d'organes : une piste simple, quoique techniquement (et moralement) discutable consiste à utiliser les animaux pour développer les organes humains. Des scientifiques ont commencé par des animaux de laboratoire très proches tels que rats et souris.

Pancréas inter-espèce souris chez rat :

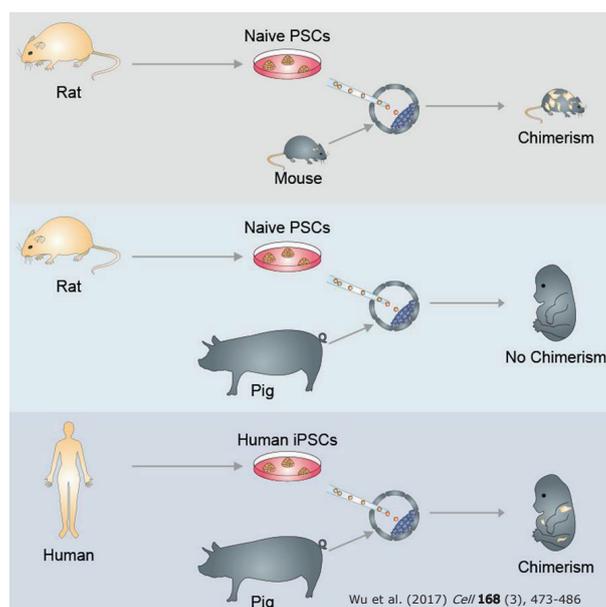
Déjà en 2010, une souris chimère rat-souris (avec un pancréas développé à partir des cellules souches pluripotentes de rat) avait été obtenue avec succès. Cependant, l'organe avait seulement la taille d'un pancréas de souris, donc n'était pas assez grand pour pouvoir être transplanté dans le rat beaucoup plus gros et pour évaluer ses fonctionnalités. Dans l'expérience inverse, les cellules souches de souris injectées se sont mêlées aux cellules souches indigènes du rat, et ensemble, elles ont proliféré, et se sont différenciées. Presque tous les organes et tissus étaient composés d'un mélange de cellules de rat et de souris (sauf le pancréas composé exclusivement de cellules de souris par inactivation du gène *Pdx1* de rat, le maître régulateur du développement du pancréas). Les chercheurs ont alors transplanté les îlots endocriniens (sécrétateurs de β -insuline) dans des souris diabétiques (modèle de diabète de type 1). Les îlots transplantés ont survécu et ont été en mesure de remplacer les cellules β indigènes en faisant revenir la glycémie à la normale. Bien que la plupart des cellules dans ce pancréas inter-espèces dérivent de cellules de souris, les vaisseaux sanguins et les cellules de soutien sont d'origine de rat.

Transplanter un organe entier — c'est l'objectif final de la plupart des thérapies humaines — la vascularisation profondément intégrée et vaste ne peut pas être si vite remplacée par l'hôte. Cela pourrait entraîner une réponse immunitaire plus forte et des lésions organiques substantielles.

Pancréas inter-espèce homme chez porc :

Après avoir tenté sans succès de créer des chimères rat-porc, un groupe de chercheurs du Salk Institute ont continué avec des embryons de vache et de porc (choisis en raison de la taille relativement

similaire d'organes). Bien que leurs tentatives de créer un embryon chimérique homme-vache aient réussi, les chercheurs ont décidé d'utiliser des porcs dans des expériences de suivi parce que les animaux de l'espèce porcine sont plus faciles et moins coûteux que leurs homologues bovins.



Après avoir implanté les embryons, le nombre de cellules humaines qui ont été finalement incorporées dans l'embryon de porc n'était pas très élevé, une seule cellule contre 100 000 cellules de porc et bon nombre des embryons chimériques sont sous-développés. Il a été toutefois observé que certaines cellules souches humaines se transformaient en cellules musculaires et précurseurs de certains organes, dont le pancréas et le foie. Selon Wu et collaborateurs, la prochaine étape sera d'élaborer des stratégies visant à améliorer la contribution des cellules humaines à l'embryon de porc.

En attendant, J.C.I. Belmonte (dans Wu et al.) a souligné une autre application potentielle pour les embryons chimériques : des plates-formes pour l'étude du développement humain et de la maladie, ainsi que l'évaluation du potentiel thérapeutique.

Pour en savoir plus : Wu, J. et al. (2017) *Cell* **168** (3), 473-486 ; Kobayashi, T. et al. (2010) *Cell* **142**, 787-799 ; Yamaguchi, T. et al. (2017) *Nature* **542**, 191-196 ; Zhou, Q. et al. (2017) *Nature* **542**, 168 ; Kwon Diana *The Scientist*, News & Opinion » Daily News, Janvier 2017.

H.S.

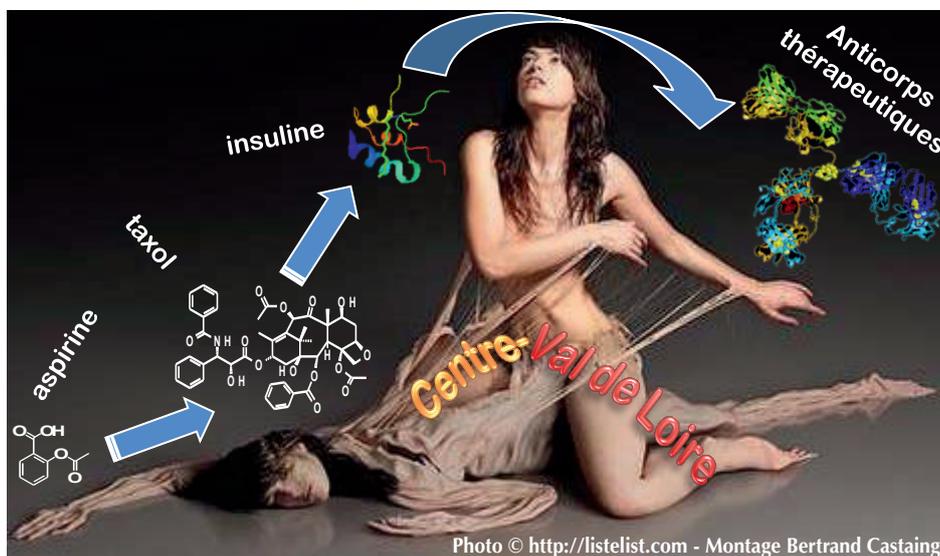
Vers les biomédicaments : une métamorphose en cours en région Centre-Val de Loire

Une récente enquête de la revue « L'usine nouvelle » datée du 14 septembre 2017 souligne comment la région Centre-Val de Loire prépare sa mue vers les biomédicaments.

Notre région reste une place forte de l'industrie pharmaceutique française avec sa cinquantaine d'usines et ses 9300 emplois. Tous les grands noms du secteur y sont présents : Sanofi à Tours et Amilly, Servier à Orléans, Ipsen à Dreux, mais aussi les façonniers Fareva à Amboise, Delpharm à Chambray-lès-Tours ou Chemineau à Vouvray... Mais la France peine à se positionner dans la production de nouveaux médicaments et la région n'a d'ailleurs pas encore de site de production de biomédicaments.

Le changement est en vue avec la mobilisation des scientifiques et des industriels avec l'appui des politiques. Si depuis sa création Biotechnocentre œuvre en ce sens, le laboratoire d'excellence Mabimprove avec à sa tête Hervé Watier, l'IMT avec la création du Bio Institute, l'Université avec ses nouveaux masters, ont créé le terreau favorable.

C'est ainsi que Servier a décidé d'implanter sa future usine de biomédicaments à Orléans plutôt qu'en Irlande et vient de revoir à la hausse ses



ambitions avec un investissement qui passe de 35 à 50 millions d'euros et une soixantaine de salariés attendus au lieu de la trentaine prévus. Les initiatives se multiplient. A Monts (Indre et Loire), le façonnier suédois Recipharm investit 2,5 millions d'euros pour accueillir des injectables. A Orléans, la start-up Artimmune réalise des tests sur des antiallergiques et Greenpharma identifie des actifs naturels. La jeune pousse Ohre Pharma s'implante à Tours pour distribuer des génériques pour les traitements hospitaliers...

Le changement est en marche.

J.-C.C.

Encapsulation de la L-asparaginase dans des globules rouges pour le traitement du cancer du pancréas

L'adénocarcinome pancréatique est une maladie au pronostic très sombre et avec un très faible taux de survie. C'est pourquoi toute avancée dans ce domaine doit être saluée à sa juste valeur. L'annonce le 28 mars 2017 de premiers résultats positifs dans une étude clinique de Phase 2b est en soit un espoir. Cette étude multicentrique et randomisée, sur 140 patients, évaluait l'eryaspase en combinaison avec la chimiothérapie standard (gemcitabine ou FOLFOX) et a montré une réduction significative du risque de décès.

Eryaspase correspond à de la L-asparaginase en-

capsulée dans des globules rouges. Cette thérapie innovante est mise au point par une société biopharmaceutique à Lyon : ERYTECH. La technologie d'encapsulation de substances thérapeutiques dans des globules rouges rappelle bien des souvenirs aux plus anciens d'entre nous, car c'est elle a été initiée, il y a près de 40 ans, au CHU Bretonneau, par notre collègue Claude Ropars à Tours... Hélas la polémique sur « le sang contaminé » avait conduit, à l'époque, à stopper les travaux.

J.C.C.



Bioimpression 3D de peau fonctionnelle humaine : production et analyse *in vivo*

Une imprimante 3D un peu spéciale, qui au lieu de fabriquer une œuvre d'art ou une pièce destinée à l'industrie, a utilisé à la place d'encre du plasma sanguin, des fibroblastes primaires et des kératinocytes humains dérivés de biopsies de peau.

En moins de 35 min, on a pu ensemercer les puits d'une plaque P100 (100 puits). Les fragments cutanés qui se sont développés dans les puits offrent alors une structure histologique et immunohistochimique très semblable à celle de la peau humaine, indistinguable des autres peaux générées au laboratoire par d'autres procédés, avec une double couche épidermique et dermique gardée même après transplantation à long terme sur des souris immunodéficientes (N. Cubo et al., 2017).

Une autre imprimante 3D a été modifiée pour recouvrir les brûlures d'une couche de peau saine. Un scanner est utilisé pour déterminer la taille de la blessure et sa profondeur. Puis des cellules saines sont imprimées sur la blessure, en sachant qu'en fonction des endroits où elles sont imprimées les cellules sont différentes. Toutefois, cette imprimante créée par la Wake Forest School of Medicine, et repérée par Mashable, a seulement été testée sur des animaux pour l'instant. L'institut attend l'accord de la Food and Drug Administration (FDA) pour débiter les tests sur des humains, précise Mashable. La Wake Forest School of Medicine espère avoir une technologie complètement fonctionnelle d'ici cinq ans.

Pour en savoir plus : N. Cubo et al. (2017) *Biofabrication* 9 015006

Et <http://www.wakehealth.edu/Research/WFIRM/Research/Military-Applications/Printing-Skin-Cells-On-Burn-Wounds.htm>

Et l'article de Catherine Grillon dans cette même issue p15-16



H.S.

Réflexion éthique sur le plagiat dans la recherche scientifique

Sous le titre indiqué ci-dessus, le Comité d'éthique du CNRS a rendu public un document d'une vingtaine de pages (avis n° 2017-34, approuvé en séance plénière le 27 juin 2017).

Il y est proposé une analyse détaillée des différentes formes que peut prendre le plagiat dans l'enseignement supérieur et dans la recherche, ainsi que des recommandations destinées aux chercheurs afin de ne pas risquer de commettre de plagiat et d'éviter d'être plagié.

Il semble intéressant que ce document soit connu des chercheurs et de leurs doctorants, afin de leur éviter d'être éventuellement accusés de plagiat ou d'être eux-mêmes plagiés.

Pour y accéder : http://www.cnrs.fr/comets/IMG/pdf/avis_2017-34-2.pdf



D'après une illustration d'Urbs

J.-C.C

Le 30^e colloque de Biotechnocentre a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.



Secteur public

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



Secteur privé

- ❑ Agro-Bio, La Ferté St Aubin (45)
- ❑ Cerb, Baugy (18)
- ❑ Eurogentec
- ❑ GLYcoDiag, Chevilly (45)
- ❑ GreenPharma, Orléans (45)
- ❑ In extenso (ex Audit Expert Conseil) (45)
- ❑ LVMH-Dior, Saint-Jean-de-Braye (45)

Pour toute information, contacter

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