

- **Éditorial du Président**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis janvier 2018
 - Présentation des bilans des RTR au Conseil Régional
 - La nouvelle mouture de l'école doctorale 549 SSBCV
 - Liste des équipes et laboratoires adossés à l'école doctorale 549 au 1^{er} janvier 2018
 - Les doctorants de l'ED549 à l'honneur au 30^e colloque
- **Eva Jakab Toth, une chercheuse régionale lauréate 2018 de la prestigieuse médaille d'argent du CNRS**
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA)
 - Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA)
- **Spécificités régionales**
 - Startups et PME (R&D Biotechnologie) de la région Centre-Val de Loire
 - Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2017
 - Synthelis
- **Liste des thèses soutenues en 2017**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andrès ; Hélène Bénédicti ; Cécile Berri ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Agnès Delmas ; Synthia Fayadr ; Chloé Felgerolle ; Delphine Fontaine ; Francis Gauthier ; Alain Gueiffier ; Nathalie Guivarc'h ; Eva Jakab Toth ; Nora Kakwata-Deluce ; Justine Largillière ; Fabienne Margot ; Anthony Mathiron ; Michel Monsigny ; Thierry Moreau ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Lilian Stapane ; Catherine Taragnat ; Bruno Tillier ; Alexander Valayer ; Marie-Claude Viaud-Massuard

Président : Christian Andrès - Responsable éditorial : Bertrand Castaing

Secrétariat : Nathalie Riche

Chers collègues et amis,

À quoi sert une association loi 1901 en 2018 ? A l'ère des réseaux sociaux sur internet, à l'ère de la communication immédiate, de la communication à l'échelle du million ou du milliard d'abonnés, à l'ère de Twitter, de Facebook, de Google Plus... et de tant d'autres en gestation ou à venir ?

Homo sapiens est une espèce sociale, et cette caractéristique est intrinsèque à son fonctionnement, les individus recherchent la présence de leurs proches, de ceux qu'ils connaissent et ils y prennent du plaisir. Homo sapiens est aussi une espèce grégaire, une espèce où les individus ont l'habitude de se suivre, de se copier, pour aller dans la même direction. Social et grégaire sont parmi les déterminants majeurs des outils créés sur internet, évoqués précédemment. L'activité scientifique reprend bien sûr les éléments clés du comportement de l'espèce humaine, le social et le grégaire, car l'activité scientifique est une activité éminemment humaine. Mais il s'y ajoute quand même un élément perturbateur : c'est une activité qui ne perdure que par des catastrophes : découvertes inopinées, changements de concept, élargissement du point de vue en sont des exemples. Entre ces catastrophes, le quotidien, la routine, le grégaire. Je vois un peu notre association Biotechnocentre comme un perturbateur de routine de la vie scientifique de la Région. Quelle structure permet des rencontres entre des ingénieurs du CNRS et des praticiens hospitaliers d'un CHU ? Quel lieu permet à des étudiants doctorants en 2^{ème} année de thèse d'exposer leurs résultats devant des médailles d'argent du CNRS ? Quel lieu permet de discuter tranquillement d'un projet autour d'un verre de Vouvray ? Quelle structure permet d'inviter des chercheurs talentueux du privé juste pour le plaisir de les écouter ? C'est Biotechnocentre et ses journées thématiques, ses colloques et ses rencontres ! Loin de la compétition quotidienne, de l'évaluation et de la pression à publier, il existe en région Centre val de Loire, une association loi 1901 qui a comme seul but de réunir des scientifiques de tout bord pour diffuser la connaissance et l'innovation, rendre accessible ces découvertes au plus grand nombre et favoriser les échanges et l'éclosion de projets.

Rien ne va cependant sans argent et nous sommes en cela redevables à la Région CVDL qui finance une grande partie de nos projets. Vous trouverez dans ce bulletin une mine d'informations et les programmes de nos prochaines réunions. Nous espérons vous voir participer nombreux, n'oubliez pas : seules les catastrophes permettent de durer !

Christian ANDRES
Président de Biotechnocentre

Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis janvier 2018

Président

- **Christian Andrès**, Université de Tours, Faculté de Médecine, INSERM U1253 iBrain - CHRU de Tours

Vice-Présidents

- **Marie-Claude Viaud-Massuard**, Professeur, GICC « Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire », EA 7501, Faculté de Pharmacie, Université de Tours
- **Bertrand Castaing**, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans
Responsable éditorial de la lettre d'information

Trésorier

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

Secrétaires

- **Catherine Taragnat**, Directeur de recherche INRA, UMR PRC, INRA Centre-Val de Loire
- **Henri Salmon**, Directeur de Recherche Honoraire INRA, Tours-Nousilly
Responsable du site web

Autres membres

- **Catherine Beaumont**, Présidente du centre de INRA Centre-Val de Loire, Correspondant INRA
- **Hélène Bénédicti**, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans
- **Franck Brignolas**, Professeur, EA 1207, Université d'Orléans,
Correspondant ED
- **Norbert Bromet**, Directeur Honoraire Biotec Centre, Orléans
Correspondant PME
- **Nathalie Guivarc'h**, Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours
- **Gilles Pilate**, Directeur de recherche INRA, UR0588 AGPF, INRA Orléans-Ardon

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

Responsable logistique colloque

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

Commission École Doctorale 549 « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du vivant » (SSBCV), Universités Orléans-Tours

- **Agnès Delmas**, Directeur de recherche CNRS, CBM Orléans, Université d'Orléans, directrice adjointe de l'ED 549
- **Thierry Moreau**, Professeur, Équipe DOVE, URA Centre, INRA Val de Loire, Université de Tours, directeur de l'ED 549

Membres invités permanents

- **Anne Besnier**, vice-Présidente du conseil régional Déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche
- **Marc Guérin**, Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie (DRRT) Centre-Val de Loire)
- **Catherine Dagorn-Scaviner**, Chargée de mission recherche au Conseil régional du Centre-Val de Loire (représentant Nicolas Dubouloz - Directeur de la Recherche et de la Technologie du Conseil Régional du Centre-Val de Loire)
- **Ioan Todinca**, vice-Président de la Commission de la Recherche, Professeur Université d'Orléans
- **Emmanuel Lesigne**, vice-Président de la Commission de la Recherche, chargé de la recherche, des études doctorales et de la valorisation, Université François-Rabelais, Tours

Membres d'Honneur

- **Jean-Claude Chénieux**, Professeur Honoraire à l'Université de Tours
- **Michel Monsigny**, Professeur Emérite, Université d'Orléans

Présentation des bilans des RTR au Conseil Régional

Le 26 avril 2018, le Conseil Régional a réuni l'ensemble des Réseaux Thématiques de Recherche (RTR). Ces réseaux, de périmètre variable, avaient tous reçu 4 ans plus tôt un financement en réponse à l'appel d'offre RTR 2014 lancé par le Conseil Régional.

Conduite par Nicolas Dubouloz (Directeur Enseignement Supérieur, de la Recherche et du Transfert de technologie) et Catherine Dagon-Scaviner (Chargée de mission Recherche et CSTI) la réunion s'est déroulée en présence des représentants des tutelles (CNRS, INRA, INSERM, Université d'Orléans) et des responsables de chaque RTR.

La réunion a tout d'abord consisté en la présentation d'un bilan par le ou les responsable(s) de chacun des 7 RTR : *BioTechnoCentre*, *Image*, *Infectiologie*, *Midi*, *Misc*, *Propice* et *Risque*. Pour chaque RTR, un bilan de toutes les actions entreprises depuis 4 ans et une analyse des réus-

sites ou des points à améliorer ont ainsi été exposés en une dizaine de minutes. La deuxième partie de la réunion a consisté en la présentation du cahier des charges de l'appel d'offre pour les nouveaux RTR aux représentants des tutelles. Les ambitions du nouveau dispositif RTR sont de permettre, grâce à un effet « levier » de la Région un positionnement national et international plus fort des réseaux. Les objectifs, les critères d'éligibilité et de sélection, la procédure de sélection et le calendrier de l'appel d'offre ont ainsi été énoncés.

Ce nouvel appel d'offre a été lancé par la Région le 23 mai 2018. La date limite de réception des lettres d'intention est le 3 septembre 2018. Biotechnocentre sous la houlette de son Président tentera d'obtenir à nouveau la labélisation régionale pour 4 ans.

H.B.



La nouvelle mouture de l'école doctorale 549

« Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant » (SSBCV)

Depuis le 1^{er} octobre 2017

Directeur : Thierry MOREAU (Université de TOURS)

Directrice-adjointe : Agnès DELMAS (CBM, ORLEANS)

Filière	A	B	C	D	E
Nom de la filière	Physiopathologie humaine et animale	Infectiologie, Immunologie, Symbioses	Chimie et physique du vivant, Systèmes Biologiques	Biologie de la reproduction, Sciences cognitives, Ecologie	Technologies pour la Santé, Ciblage thérapeutique, Imagerie
Responsables	Sébastien ROGER (U1069) Sophie TESSERAUD (INRA-URA)	Alain GOUDEAU (U966) Isabelle VIRLOGEUX-PAYANT (INRA-ISP)	Franck BRIGNOLAS (LBLGC) Franck SUZENET (ICOA)	Christelle SUPPO (IRBI) Florian GUILLOU (INRA-PRC)	Emilie ALLARD-VANNIER (NMNS) Clovis TAUBER (U930)
Equipes	<ul style="list-style-type: none"> UMR Inserm U1100 (CEPR) Eq. 2 UMR Inserm U1069 (N2C) UMR Inserm U1253 (IC) Equipe 2 EA7349-ERL CNRS 7003 (STIM) Eq. V.Maupoil EA 2106 (BBV) EA 7502 (SIMBA) UMR INRA 0083 (BOA) 	<ul style="list-style-type: none"> UMR Inserm U1100 (CEPR) Eq. 1 UMR Inserm U1259 (MAVIVH) UMR CNRS U7261 (IRBI) Eq. E1 EA 4245 (T2I) UMR INRA U1282 (ISP) 	<ul style="list-style-type: none"> UPR 4301 CNRS (CBM) EA 4532 (CIAMS) UMR 7311 CNRS (ICOA) UMR 7355 CNRS (INEM) EA4708 (I3MTO) EA1207 (LBLGC) UR 588 (AGPF)-INRA UR 633 (ZF)-INRA IRSTEA 	<ul style="list-style-type: none"> UMR Inserm U1253 (IC) Eq. 1 UMR CNRS U7261 (IRBI) Eq. E2 UMR CNRS U7261 (IRBI) Eq. E3 UMR CNRS U7295 (CERCA) Eq. VIME UMR INRA U7247 (PRC) 	<ul style="list-style-type: none"> UMR Inserm U1100 (CEPR) Eq. 3 UMR U1253 (IC) Equipe 3 UMR U1246 (SPHERE) Eq. B. Giraudeau EA - ERL CNRS 7001 Eq. FRAME Eq. PATCH Eq. LNOX Eq. IMT EA 6295 (NMNS)
Nombre HDR	62	66	93	68	57

Liste des équipes et laboratoires adossés à l'école doctorale 549 au 1^{er} janvier 2018

Université de Tours

- EA 2106, Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV)
Dir. Nathalie GUIVARCH, nathalie.guivarch@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.69.88
<http://bbv-ea2106.sciences.univ-tours.fr/>
- UMR INRA-Université 0083, Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA)
Dir. Cécile BERRI, cecile.berri@inra.fr
Adjointe : Elisabeth LE BIHAN-DUVAL
Tel : 02.47.42.78.51
<https://www6.val-de-loire.inra.fr/unite-recherches-avicoles>
- UMR Inserm-Université, U 1100, Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires (CEPR)
Dir. Mustapha SI-TAHAR, si-tahar@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.60.49
<https://cepr.inserm.univ-tours.fr/>
- UMR CNRS-Université 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CERCA)
Equipe bi-site Poitiers-Tours, Equipe « Vieillesse et mémoire »
Dir. Equipe Tours, Laurence TACONNAT, laurence.taconnat@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.81.54
<http://cerca.labo.univ-poitiers.fr/>
- EA - ERL CNRS 7001, Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire (GICC)
Dir. Gilles THIBAUT, gilles.thibault@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.60.79
- UMR Inserm-Université, U 1253, Imagerie et Cerveau (iBrain)
Dir. Catherine BELZUNG, catherine.belzung@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.63.51
www.u930.tours.inserm.fr
- UMR CNRS-Université 7261, Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (IRBI)
Dir. David GIRON, david.giron@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.69.11
<http://irbi.univ-tours.fr/>
- UMR INRA-Université 1282, Infectiologie et Santé Publique (ISP)
Dir. Nathalie WINTER, nathalie.winter@inra.fr
Tel : 02 47 42 73 14
<https://www6.val-de-loire.inra.fr/infectiologie-santepublique>
- UMR Inserm-Université U 1259, Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MA-VIVH)
Dir. Philippe ROINGEARD, philippe.roingear@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.61.27
www.mavivh.univ-tours.fr
- UMR Inserm-Université U 1069, Nutrition, Croissance et Cancer (N2C)
Dir. Christophe VANDIER, christophe.vandier@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.61.79
<https://n2c.univ-tours.fr/>
- EA 6295, Nanomédicaments et nanosondes (NMNS)
Dir. Igor CHOURPA, igor.chourpa@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.71.62
<https://nmns.univ-tours.fr/>
- UMR INRA-Université-CNRS-IFCE 7247, Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC)
Dir. Florian GUILLOU, Florian.Guillou@tours.inra.fr ;
Adjoint : Thierry MAGALLON
Tel : 02.47.42.77.98
https://www6.val-de-loire.inra.fr/physiologie_reproduction_comportements
- EA 7502, Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA)
Dir. Alain GUEIFFIER, alain.gueiffier@univ-tours.fr
- UMR Inserm-U.Tours-U.Nantes U 1246, methods in Patient-centered outcomes and HHealth ResEarch (SPHERE)
Equipe bi-site Nantes-Tours, Dir. Site de Tours, Bruno GIRAUDEAU, bruno.giraudeau@univ-tours.fr
- EA 7349 - ERL CNRS 7003, Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (STIM)
Equipe bi-site Poitiers-Tours, Dir. Site de Tours, Véronique MAUPOIL, veronique.maupoil@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.73.35
<http://pccv.univ-tours.fr>
- EA 4245, Transplantation, Immunologie et Inflammation (T2I)
Dir. Christophe BARON, christophe.baron@univ-tours.fr
Tel : 02.47.36.61.28
<http://www.cdg.univ-tours.fr/>

Université d'Orléans

- EA 4708 - Imagerie Multimodale Multiéchelle et Modélisation du Tissu Osseux et articulaire (I3MTO)

Dir. Eric LESPESSAILLES,
eric.lespessailles@chr-orleans.fr ;

Adjoint : Hechmi TOUMI

Tel : 02.38.74.40.47

<http://www.univ-orleans.fr/I3MTO>

- EA 1207 - Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC)

Dir. Steeve THANY, steeve.thany@univ-orleans.fr ;

Adjoint: Stéphane MAURY

Tel : 02.38.49.48.43

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

- EA 4542 - Complexité, Innovation, Activités Motrices et Sportives (CIAMS Orléans)

Dir. Fabrice PRIEUR (Site Orléans),

fabrice.prieur@univ-orleans.fr

<https://www.univ-orleans.fr/ciams>

- UMR 7311 - CNRS - Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

Dir. Pascal BONNET, icoa@univ-orleans.fr ;

Adjoint : Arnaud TATIBOUET

Tel : 02.38.49.45.76

<http://www.icoa.fr/fr>

- UMR 7355 - CNRS - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires (INEM)

Dir. Valérie QUESNIAUX, quesniaux@cnrs-orleans.fr

Tel : 02.38.25.78.60

<https://www.univ-orleans.fr/es/inem>

- UPR 4301 - CNRS – Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)

Dir. Eva JAKAB TOTH, eva.jakabtoth@cnrs-orleans.fr ;

Adjoint : Marc BOUDVILLAIN

Tel : 02.38.25.55.89

<http://cbm.cnrs-orleans.fr/>

- UMR 0588 - INRA - UR Amélioration, génétique et physiologie forestières (BioForA)

Dir. Marc VILLAR, marc.villar@inra.fr ;

Adjointe : Annabelle DUJARDIN

Tel : 02.38.41.78.24

<https://www6.val-de-loire.inra.fr/biofora>

- UR 0633 - INRA - Unité de Recherche de Zoologie Forestière (URZF)

Dir. Marie-Anne ROZENBERG, urzfo@orleans.inra.fr ;

Adjointe : Syvie AUGUSTIN

Tel : 02.38.41.78.58

<https://www6.val-de-loire.inra.fr/urzfo>

- Institut national de Recherche en Sciences et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture (IRSTEA)

Dir. Nathalie TOUZE-FOLTZ ;

Adjoint Frédéric ARCHAUX

Tel : 02.38.95.66.79 ou 02.38.95.03.30

<http://www.irstea.fr/linstitut/nos-centres/nogent-sur-vernisson>



Crédit Photos - Nathalie Guivarc'h & Jean-Louis Dacheux

Moments choisis du 30^e colloque...
Seillac octobre 2017

Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 30^e colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard, Biotechnocentre a établi en 2012 un partenariat fort avec l'École Doctorale 549 commune aux Universités d'Orléans et de Tours et participe ainsi à son animation. Une des expressions de ce partenariat se manifeste par la mise à l'honneur des doctorants lors du colloque annuel organisé par l'association. Fort du succès des années précédentes, un nouvel appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2017. Les membres du Bureau ont retenu douze doctorants pour des présentations orales (trois doctorants par filière) et 61 doctorants pour des présentations par affiche. Deux prix de 1000 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales et six prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches.

Les membres du bureau de l'ED 549 et du CA de Biotechnocentre tiennent à remercier vivement tous les doctorants qui ont participé au 30^e Colloque. La qualité scientifique de leurs présentations (orales et par affiches), le soin apporté aux supports de leurs travaux et la clarté de leurs propos ont été particulièrement appréciés. Nous comptons sur eux pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons une aussi bonne réussite au 31^e colloque qui se tiendra à Seillac les 11 et 12 octobre 2018.

• Prix « Communication orale »

Les grandes algues marines : source de molécules bioactives pour le bien-être de la peau Le vieillissement de la peau est un phénomène physiologique dû notamment à la dégradation des macromolécules du derme par des enzymes telles que l'élastase, l'hyaluronidase et la collagénase. La recherche de molécules naturelles inhibitrices de ces enzymes est ainsi un enjeu majeur dans le domaine cosmétique. Dans ce travail, l'électrophorèse capillaire a été utilisée pour caractériser la cinétique de ces enzymes et pour le criblage d'extraits de végétaux. Des essais hors-ligne et en-ligne où le capillaire sert de nanoréacteur enzymatique ont été développés et optimisés pour assurer un mélange optimal des réactifs et une bonne séparation électrophorétique. L'utilisation de différents types de détecteurs tels que la fluorescence induite par laser et la spectrométrie de masse a permis une amélioration de la sensibilité et un apport d'informations structurales et massiques sur les produits réactionnels. Les extraits de deux algues marines, la « *Jania rubens* » et la « *Pardina pavonica* » obtenus par différentes techniques d'extraction a montré une activité importante de ces algues contre les enzymes impliquées dans le vieillissement de la peau. Les extraits actifs seront par la suite fractionnés afin d'identifier la fraction ou la molécule responsable de la bioactivité



Synthia FAYADR (ICOA, CNRS, Univ. Orléans)

« Cette journée m'a permis d'échanger avec des doctorants et chercheurs sur différentes thématiques de recherche et l'occasion de présenter aussi mes travaux. La qualité des interventions permet une richesse scientifique dans un cadre convivial et très agréable. »

• Prix « Communication orale »

Effet immunomodulateur des protéases du neutrophile sur les cellules NK « Natural-Killer » Au cours d'une infection, la réponse inflammatoire qui est induite, est caractérisée par le recrutement massif de cellules immunitaires ainsi que par des interactions entre ces différents types cellulaires. Un dialogue intercellulaire a notamment été décrit entre les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les cellules Natural-Killer (NK). Le fonctionnement des cellules NK dépend de l'activité de récepteurs inhibiteurs ou activateurs tel que le NKp46, situés à la surface de ces leucocytes. Par ailleurs, les PNN activés sécrètent de multiples médiateurs solubles tels que des protéases. L'objectif de ce projet de thèse est de déterminer l'impact de l'activation des PNN sur l'expression des récepteurs présents à la surface des cellules NK. Nous avons dans un premier temps montré que la cathepsine G, une sérine-protéase produite par les PNN humains activés, clive le récepteur activateur NKp46 présent à la surface des cellules NK. Ce clivage est spécifique et a des conséquences fonctionnelles majeures car les cellules NK incubées en présence de cathepsine G perdent leur capacité à s'activer en réponse à la stimulation du NKp46. Ainsi, cette étude met en évidence un nouveau mécanisme de régulation protéolytique de l'activité des cellules NK par les PNN.



Alexandre VALAYER

Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), Inserm U1100, Université F. Rabelais, Tours

« Biotechnocentre est l'occasion d'élargir son esprit aux différentes disciplines présentes dans l'école doctorale.

Ces deux jours, permettent de dialoguer dans un lieu convivial avec des doctorants, techniciens, ingénieurs, chercheurs, mais aussi avec des entreprises ou des plateformes innovantes. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Régulation du canal SK3 par l'AlkylGlycerone Phosphate Synthase dans des cellules de cancer du sein

Les éther-lipides naturels sont des lipides possédant une chaîne d'alcool gras liée au glycérol par une liaison éther et sont présents sous la forme d'alkyl-phospholipides ou de plasmalogènes. Ils sont retrouvés en plus grande quantité dans les tumeurs que les tissus non tumoraux et l'inhibition de leur synthèse réduit la migration de cellules cancéreuses. Notre objectif a été de déterminer si la suppression de l'AlkylGlycerone Phosphate Synthase (AGPS), une enzyme clé de leur synthèse, peut moduler l'expression et les fonctions biologiques du canal SK3, retrouvé anormalement exprimé dans des cellules cancéreuses du sein, favorisant leur migration. Il a par ailleurs été décrit comme étant sensible à des éther-lipides naturels ou des analogues synthétiques. Nous avons ainsi pu constater une diminution de 70% de la quantité d'éther-lipides dans une lignée de cancer du sein, les MDA-MB-435s, après suppression de l'AGPS. Nous avons ensuite montré une diminution des ARNm codant pour SK3, de la migration et de l'influx calcique dépendant de ce canal probablement par modulation de l'expression des facteurs de transcription Sp1 et Sp3. Ces données montrent pour la première fois que les éther-lipides endogènes régulent l'expression du canal SK3 dans une lignée cellulaire cancéreuse.



Delphine FONTAINE (INSERM UMR 1069 « Nutrition, Croissance et Cancer », Tours)

« **Biotechnocentre est une belle opportunité pour rencontrer les différents acteurs de la recherche en Région Centre et ainsi de créer des liens professionnels, tant avec**

les universitaires qu'avec les industriels. La présence de nombreux doctorants permet d'échanger à propos de nos expériences en thèse et de passer un très bon moment. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Protéines clés dans le processus de biominéralisation de la coquille d'œuf de poule : MFGE8 et EDIL3

L'œuf de poule constitue une chambre aseptique et auto-suffisante pour permettre le développement extra-utérin de l'embryon. La coquille d'œuf constitue la barrière physique de l'œuf contre la pénétration d'agents pathogènes et les chocs mécaniques. Son intégrité est cruciale pour assurer la qualité hygiénique de cet ingrédient de base de la consumma-

tion humaine et pour permettre le développement harmonieux du poussin. La coquille est constituée à 95% d'une phase minérale de carbonate de calcium (CaCO₃, sous forme de calcite : polymorphe cristallin) et à 3,5% d'une phase organique protéique (matrice organique, MO). La formation de la coquille résulte d'un processus de biominéralisation contrôlée acellulaire dans l'utérus. Il a été démontré que la MO jouait un rôle fondamental dans la minéralisation de la coquille. En effet, la MO contrôle et stabilise les différentes phases minérales du CaCO₃, favorise la nucléation des cristaux, leur croissance et détermine leur morphologie. Ces interactions MO-minéraux donnent à la coquille ses propriétés mécaniques. Nos travaux visent à caractériser et à valider expérimentalement la fonction associée à la biominéralisation de la coquille, de deux protéines de la MO : EDIL3 et MFGE8, surabondantes au cours des événements clés du processus.



Lilian STAPANE (Unité de Recherches Avicoles, Centre INRA Nouzilly, Tours)

« **Dans un cadre accueillant, le colloque Biotechnocentre offre l'opportunité de présenter ses travaux de thèse et d'échanger avec des chercheurs et doctorants impliqués dans divers**

thématiques scientifiques. Je recommande aux doctorants d'aller partager leurs recherches à ces journées conviviales. »

• **Prix « Affiche » Filière B**

Induction de sous-populations de cellules Dendritiques humaines Tolérogènes par des fragments d'anticorps

L'induction de tolérance immune reste un challenge important dans le domaine de la transplantation d'organe. Les cellules Dendritiques (DCs), jouent un rôle crucial aussi bien dans l'induction d'une immunité spécifique que dans celle d'une tolérance immune. Chez l'homme, il existe au moins quatre types de DCs effectrices majeures, les DCs conventionnelles (cDC), les DCs Plasmacytoïdes (pDCs), les DCs inflammatoires (MoDCs) et les cellules de Langerhans (LCs). L'objectif du projet est de préparer différents sous-types de DCs (cDC, moDCs, pDC, moLCs) afin d'analyser leurs capacités à synthétiser de l'IL-10 et à s'orienter vers un profil pro tolérogène grâce au ciblage des PRRs avec des fragments d'anticorps. Les moLCs différenciées sont caractérisées par l'expression de la Langerine (CD207) et de CD1a. Les moDCs se caractérisent par l'expression de CD209 et une plus faible expression de CD1a et les pDCs par l'expression conjointe

de CD123 et BDCA-2. Pour chacun des types de DCs, un anticorps bispécifique ciblant les PRRs est construit. Les anticorps bispécifiques induisent une forte synthèse d'IL-10 et peu de cytokine pro-inflammatoires (IL-12p70, d'IFN- γ ou IFN- α) mais aussi une modulation des marqueurs de maturation (CD83, CD25, CD86 et HLA-DR).



Nora KAKWATA-DELUCÉ

(EA4245 Univ. Tours, UMR INRA1282, Nouzilly)

« *Le colloque Biotechnocentre est une opportunité d'échanges et un moment très enrichissant, tout cela dans une ambiance conviviale et dans un cadre chaleureux. Les*

questions et réponses qui découlaient des présentations orales fut un moment pendant lequel j'ai beaucoup appris et même eu des nouvelles idées pour ma thèse. Cela permet également d'avoir une vision plus élargie de la recherche dans la région Centre. »

• Prix « Affiche » Filière C

Altérations rétiniennes et hypersensibilité visuelle dans le syndrome de l'X-fragile

Le syndrome de l'X-fragile (FXS) est la déficience intellectuelle (DI) monogénique la plus fréquente chez l'homme. Outre la DI, les patients présentent des troubles du spectre autistique ainsi que des perturbations sensorielles parmi lesquelles une altération des fonctions visuelles (diminution de la sensibilité aux contrastes, aux textures et aux mouvements). Ce phénotype est lié à l'absence de la protéine FMRP, due au silencing du gène FMR1. La perte de FMRP engendre une immaturité neuronale cérébrale considérée comme l'origine de la DI et des anomalies visuelles.

Or Fmrp est également exprimé dans la rétine, système nerveux périphérique responsable de la perception visuelle. La souris Fmr1 KO montre une altération de l'électrophysiologie de la rétine et une immaturité des neurones rétiniens. Ainsi, la perte de Fmrp dans la rétine engendre des altérations similaires à celles cérébrales : la partie périphérique du système visuel est, comme sa partie centrale, altérée. Il devient donc nécessaire de comprendre l'implication de chacune de ces parties dans l'hypersensibilité visuelle des patients. Nous travaillons sur la mise au point et l'étude d'un modèle murin dont seule la rétine voit son expression de Fmrp supprimée tandis que les aires cérébrales restent génétiquement intactes.



Chloé FELGEROLLE

(INEM, CNRS-Université Orléans)

« *Le colloque Biotechnocentre permet d'avoir un aperçu des thématiques de recherche de la région, qui concernent des domaines très variés. On peut vraiment y être curieux, rencontrer d'autres doctorants et*

découvrir des thèmes de recherche assez originaux. L'ambiance est conviviale, c'est un colloque très agréable ! »

• Prix « Affiche » Filière C

Première description cinétique du mécanisme d'échange de chaînes de la protéine HU d'Escherichia coli

HU est la protéine majeure du nucléoïde bactérien (environ 30 000 protéines par cellule). Présente chez toutes les bactéries, elle intervient dans toutes les fonctions liées à l'ADN (compaction, réparation, transcription). Chez les entérobactéries, il existe deux gènes, hupA et hupB, codant respectivement pour les chaînes HU α et HU β qui conduisent à la formation de trois dimères : HU α $_2$, HU β $_2$ et HU $\alpha\beta$ ayant chacun des fonctions biologiques propres. De plus, HU a la faculté de former spontanément l'hétérodimère à partir des homodimères. Le mécanisme d'échange des chaînes se déroule en trois étapes : passage de chaque homodimère d'une conformation native, dite « fermée » (N2), à une conformation intermédiaire, dite « ouverte » (I2), formation d'un tétramère transitoire par association de deux I2 et séparation du tétramère en deux hétérodimères.

Nous présentons, pour ce poster, la première description cinétique de ce mécanisme obtenu grâce à l'utilisation de méthodes d'analyse complémentaires telles que la Résonance Magnétique Nucléaire, la Spectrométrie de Masse en condition native et la microcalorimétrie.



Justine LARGILLIERE

(CBM, CNRS Orléans)

« *Biotechnocentre permet de présenter ses travaux de recherche dans une ambiance conviviale avec un public pluridisciplinaire. C'est également l'occasion de discuter avec les doctorants des différents sites dans un cadre décontracté.*

Je recommande vivement ce colloque et espère pouvoir de nouveau y participer l'an prochain. »

• Prix « Affiche » Filière D

Résolution des conflits entre femelles de parasitoïdes: que la plus motivée gagne! La compétition pour une ressource indivisible est très répandue dans le règne animal et peut mener à des interactions physiques entre individus. La valeur de la ressource convoitée peut en outre influencer l'agressivité et l'issue des combats: les compétiteurs se battent plus pour une ressource de bonne qualité (valeur réelle de la ressource) mais également lorsqu'ils ont été privés de cette ressource (valeur subjective de la ressource). Nous nous sommes ici intéressés aux conflits entre femelles d'une guêpe parasitoïde solitaire, *Eupelmus vuilleti*, lorsqu'elles exploitent simultanément un hôte : une larve ou une nymphe de *Callosobruchus maculatus*. Nous avons montré un effet de l'interaction entre la pré-expérience de ponte des femelles (valeur subjective de l'hôte) et la qualité de l'hôte (valeur réelle de l'hôte) sur l'agressivité femelles et la probabilité de gagner un combat. Les compétitrices ont ainsi été plus agressives et ont remporté les combats plus fréquemment en présence d'un hôte dont elles ont été privées. Ce travail permet donc de souligner la grande complexité des relations qui existent entre les différents facteurs clés qui influencent la résolution des conflits chez les animaux.



Anthony MATHIRON

(IRBI, CNRS-Univ. Tours)

« *Le colloque Biotechnocentre regroupe à la fois des doctorants et des chercheurs confirmés dont les thématiques de recherche sont pluridisciplinaires. En tant qu'étudiant en thèse, il*

est parfois facile de penser que notre contribution n'est qu'une goutte d'eau dans l'avancement de la recherche scientifique. Pour ma part, le melting-pot de compétences et la qualité des travaux présentés lors des deux journées prouvent le contraire. Il était d'ailleurs très agréable de constater un tel dynamisme de la part des participants. »



Eva JAKAB TOTH, lauréate 2018 de la médaille d'argent du CNRS...

Eva Jakab Toth, spécialiste de la chimie bioinorganique appliquée à l'imagerie biomédicale, est lauréate 2018 de la prestigieuse médaille d'argent du CNRS

Grâce aux avancées de la biologie cellulaire et moléculaire, d'énormes progrès ont été réalisés durant les dernières décennies sur la compréhension des maladies au niveau moléculaire. Aujourd'hui, un grand nombre de techniques *in vitro* sont à la disposition des biologistes pour étudier le fonctionnement normal ou anormal des cellules soumises à une pathologie donnée. La visualisation *in vivo* de ces mêmes processus moléculaires reste néanmoins un défi et constitue actuellement un objectif majeur en imagerie biomédicale. L'imagerie moléculaire, qui cherche à visualiser *in vivo* et en temps réel les événements moléculaires, est un domaine en plein essor. Les technologies capables d'imager *in vivo* des molécules signatures d'une pathologie promettent un changement de paradigme aussi bien pour le diagnostic clinique que pour la recherche biomédicale.

Toute application en imagerie moléculaire nécessite une sonde d'imagerie adaptée, ce qui place la chimie au cœur de tels développements. En imagerie par résonance magnétique (IRM), des agents de contraste à base de complexes de gadolinium (Gd^{3+}) font partie intégrante de la pratique clinique¹ et représentent des millions d'injections annuelles dans le monde. Mais ces agents commerciaux sont non-spécifiques et ne sont pas adaptés à l'imagerie moléculaire. Pourtant, la particularité de l'IRM, contrairement aux modalités d'imagerie nucléaire (PET, SPECT), est la possibilité de moduler le signal généré par l'agent de contraste en fonction d'un paramètre physico-chimique du tissu, comme le pH, la température, la concentration d'un ion ou d'une molécule endogène. De tels agents

de contraste, appelés intelligents (« smart » ou « responsive MRI agents » en anglais), seront donc capables de changer leurs propriétés magnétiques en fonction du paramètre ou du biomarqueur que l'on cherche à détecter. Le changement de propriétés magnétiques se traduit alors par un changement de signal visible en IRM. Ces sondes moléculaires IRM permettent d'étudier des phénomènes biologiques sans limite de profondeur.

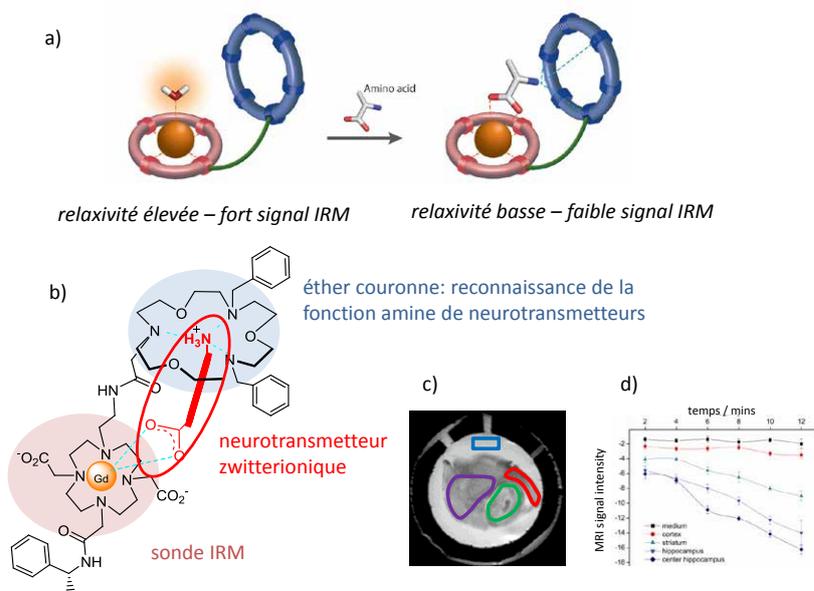


Figure 1. a) Principe général du fonctionnement de l'agent sensible aux neurotransmetteurs zwitterioniques : le remplacement de la molécule d'eau par le neurotransmetteur provoque la diminution du signal IRM. b) Structure de la sonde GdL. c) Image RM d'une tranche du cerveau de souris en présence de 0.5 mM de GdL avec différentes régions d'intérêt : striatum (violet), cortex (rouge), hippocampe (vert) et le médium (bleu). d) Variation du signal IRM en fonction du temps, suite à une stimulation par injection du KCl 0.1 M.

Dans ce contexte, notre groupe thématique « Complexes métalliques et IRM » au sein du Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans développe des sondes d'imagerie en appliquant des principes de chimie de coordination pour moduler les propriétés IRM des complexes métalliques. Le but est de détecter des neurotransmetteurs, des activités enzymatiques, des cations biologiques ou encore des peptides amyloïdes impliqués dans différentes patho-

logies (maladie d'Alzheimer, diabète, etc). Ici, nous allons citer deux exemples de nos travaux récents.

Aujourd'hui, l'IRM fonctionnelle (IRMf) est un outil de base en neuroimagerie. En IRMf, le contraste observé dépend du niveau de l'oxygénation et, par conséquent, donne seulement une information indirecte de l'activité neuronale. Visualiser *in vivo*, en temps réel et sans limitation de profondeur des biomarqueurs de l'activité neuronale serait une étape révolutionnaire². Les neurotransmetteurs jouent un rôle crucial dans l'activité neuronale et observer la variation de leur concentration au cours du temps permettrait un suivi direct de l'activité neuronale. Un seul exemple d'agent de contraste capable de détecter la dopamine a été développé par une approche d'ingénierie des

liée au gadolinium (Gd^{3+}), provoquant ainsi une diminution de l'efficacité IRM (relaxivité). Un de ces agents a été utilisé sur des tranches de cerveau de souris *ex vivo* pour mesurer la libération de neurotransmetteurs par IRM suite à une stimulation neuronale par le KCl (**Figure 1**). En effet, la stimulation provoque la libération des neurotransmetteurs qui sont détectables par la diminution du signal IRM. En présence d'une toxine (TTX) qui empêche l'action du KCl, aucun changement de signal IRM n'est observé. Ce complexe a été le premier agent à base de Gd^{3+} capable de détecter des changements de concentration de neurotransmetteurs en IRM. Compte tenu de la sensibilité relativement faible de l'IRM, une telle détection directe avec des agents de contraste intelligents peut être appliquée uniquement des neurotransmetteurs (glutamate, GABA, glycine) qui sont présents à des concentrations millimolaires. Actuellement, nous travaillons sur une stratégie fondamentalement différente pour évaluer la présence de dopamine, beaucoup moins concentrée, par la détection d'activités enzymatiques impliquées dans sa dégradation.

Depuis plusieurs années, nous travaillons également sur la conception d'agents de contraste activables par des enzymes. Etant donné que l'IRM souffre d'une faible sensibilité (pour être détectable, la concentration locale d'un agent de contraste doit être au moins

micromolaire), la détection enzymatique est particulièrement intéressante. En effet, des enzymes, même présentes en faible concentration, peuvent convertir une grande quantité d'agents de contraste (qui agissent comme substrat) ce qui permet de baisser sensiblement la limite de détection des enzymes. Nos agents de contraste, développés en collaboration avec le Dr Philippe Durand (ICSN, Gif/Yvette), contiennent un motif auto-immolable qui lie le substrat et le complexe métallique⁶⁻⁹. Le clivage du substrat par l'enzyme initie une cascade électronique dans la molécule et détruit le bras auto-immolable, ce qui conduit à des

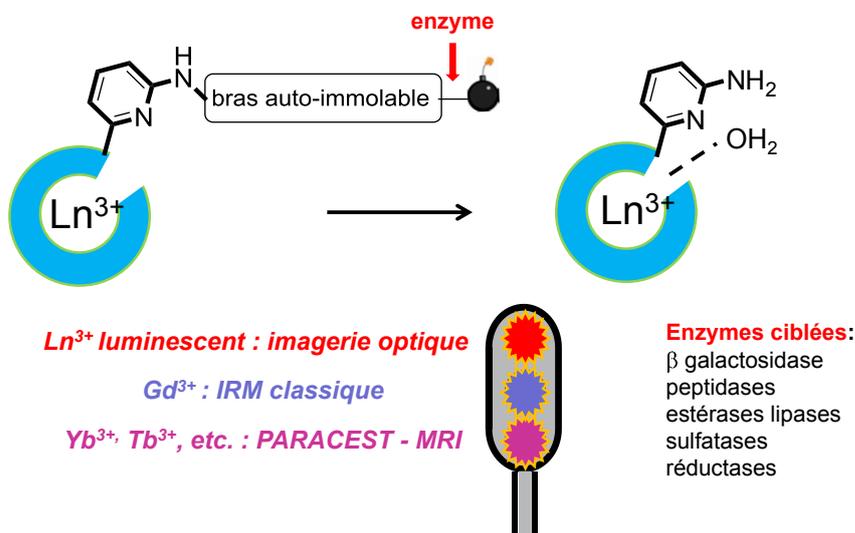


Figure 2. Sondes auto-immolables pour la détection d'activités enzymatiques. La coupure enzymatique génère un changement de la structure du complexe de lanthanide, ce qui se traduit par un changement des propriétés IRM et optiques. Selon le lanthanide complexé, la détection peut se faire en imagerie optique, en IRM classique pondérée en T1 ou en IRM PARACEST.

protéines impliquant la préparation et la sélection de certaines de protéines mutantes³. Dans l'objectif de proposer des d'agents de contraste intelligents pour la neuroimagerie moléculaire, nous avons conçu une série de complexes de Gd^{3+} qui sont capables de donner une réponse IRM aux changements de concentration de neurotransmetteurs de type zwitterioniques (acides aminés)^{4,5}. Ces agents contiennent une unité de reconnaissance de ces neurotransmetteurs et sont capables de détecter directement ces molécules (**Figure 1**). Lors de l'interaction avec l'agent de contraste, la fonction carboxylate du neurotransmetteur remplace la molécule d'eau

changements structuraux autour du complexe métallique (Figure 2). La conséquence de ces changements est une variation des propriétés IRM, visible sur les images. Dans cette famille d'agents auto-immolables, nous avons conçu récemment des sondes qui sont détectables non seulement en IRM classique, mais également en deux autres modalités d'imagerie différentes, en fonction du cation métallique utilisé. Le ligand peut être complexé au Gd^{3+} et ainsi la coupure enzymatique est observable en IRM classique pondérée par le temps de relaxation T1. En remplaçant le Gd^{3+} par d'autres cations lanthanides paramagnétiques, on peut obtenir des sondes détectables en IRM via le mécanisme PARACEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer). En IRM PARACEST, le contraste est le résultat d'un transfert de magnétisation d'un proton de l'agent vers la molécule d'eau. L'intérêt principal de cette technique réside dans la possibilité de visualiser différents agents simultanément sur une même image, ce qui est intrinsèquement impossible en IRM classique. Nos agents PARACEST peuvent donc permettre de détecter différentes enzymes simultanément sur une même image IRM. Enfin, plusieurs cations lanthanides possèdent des propriétés de luminescence avec une émission dans le spectre visible ou proche-infrarouge et peuvent être utilisés pour une détection optique d'activités enzymatiques. La possibilité de détection en trois modalités d'imagerie en utilisant les mêmes molécules, et en changeant simplement

le cation lanthanide ainsi que le potentiel de visualiser plusieurs enzymes simultanément en IRM, procurent une versatilité unique à ces systèmes.

Ces exemples illustrent bien que la chimie des complexes métalliques offre des opportunités intéressantes pour créer des agents d'imagerie moléculaire qui peuvent devenir des outils précieux pour une meilleure compréhension des processus biologiques *in vivo*.



Eva Jakab Toth, Directrice du Centre de Biophysique Moléculaire du CNRS à Orléans, Eva.JAKABTOTH@cnrs.fr

Références

1. « The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging » Eds. A. E. Merbach, L. Helm and É. Tóth, John Wiley & Sons, 2nd edition 2013.
2. G. Angelovski and É. Tóth, Strategies for sensing neurotransmitters with responsive MRI contrast agents, *Chem. Soc. Rev.* 2017, 46, 324.
3. M. G. Shapiro, G. G. Westmeyer, P. A. Romero, J. O. Szablowski, B. Kuster, A. Shah, C. R. Otey, R. Langer, F. H. Arnold, A. Jasanoff. Directed evolution of a magnetic resonance imaging contrast agent for noninvasive imaging of dopamine. *Nat. Biotechnol.* 2010, 28, 264-270.
4. F. Oukhatar, S. Mème, W. Mème, F. Szeremeta, N. K. Logothetis, G. Angelovski, and É. Tóth, MRI sensing of neurotransmitters with a crown-ether appended Gd^{3+} complex, *ACS Chem. Neuroscience*, 2015, 6, 219–225.
5. F. Oukhatar, H. Meudal, C. Landon, C. Platas-Iglesias, N. K. Logothetis, G. Angelovski, and É. Tóth, Macrocyclic Gd^{3+} complexes with pendant crown ethers designed for binding zwitter-ionic neurotransmitters, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 11226 – 11237.
6. T. Chauvin, P. Durand, M. Bernier, H. Meudal, B.-T. Doan, F. Noury, B. Badet, J.-C. Beloeil, É. Tóth, Detection of Enzymatic Activity by PARACEST MRI: A General Approach to Target a Large Variety of Enzymes, *Angewandte Chemie, Int. Ed.* 2008, 47, 4370-4372.
7. T. Chauvin, S. Torres, R. Rosseto, J. Kotek, B. Badet, P. Durand and É. Tóth, Lanthanide (III) complexes bearing a self-immolative arm: potential enzyme responsive contrast agents for magnetic resonance imaging, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 1408–1418.
8. J. He, C. S. Bonnet, S. V. Eliseeva, S. Lacerda, T. Chauvin, P. Retailleau, F. Szeremeta, B. Badet, S. Petoud, É. Tóth and P. Durand, Prototypes of Lanthanide (III) Agents Responsive to Enzymatic Activities in Three Complementary Imaging Modalities: Visible/Near-Infrared Luminescence, PARACEST- and T1-MRI, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 2913–2916.
9. R. Pollet, C. S. Bonnet, P. Retailleau, P. Durand, É. Tóth, Proton-exchange in a paramagnetic chemical exchange saturation transfer agent from experimental studies and ab initio metadynamics simulation, *Inorg. Chem.* 2017, 56, 4317

Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA)



L'UMR Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA) mène des recherches en physiologie et génétique animale pour contribuer à l'amélioration de la durabilité des systèmes d'élevage avicoles. Créée en janvier 2018, l'UMR BOA est sous la double tutelle de l'INRA et de l'Université de Tours. Côté INRA, elle dépend des départements PHASE (Physiologie Animale et Système d'Élevage) et GA (Génétique Animale). Elle est basée sur le site INRA de Nouzilly (37) et compte 16 chercheurs, 3 enseignants-chercheurs, 14 ingénieurs/assistants ingénieurs, 11 techniciens, 1 administratif. Elle accueille actuellement 7 doctorants et 3 post-doctorants. Le personnel est réparti en quatre équipes scientifiques qui interagissent entre elles pour réaliser le projet de l'unité : 1) Adaptation, Qualité, Sélection ; 2) Alimentation et Système d'Élevage ; 3) Métabolisme des Oiseaux, Qualité et Adaptation ; 4) Défenses de l'Œuf, Valorisation, Évolution. Des relations fortes existent avec le Pôle d'Expérimentation Avicole de Tours (PEAT) pour la réalisation d'expérimentations animales et la

sélection ou le maintien de lignées avicoles. De plus, afin de favoriser le transfert des résultats vers les filières de production avicoles, BOA co-pilote avec l'Institut Technique de l'Aviculture (ITAVI) le programme d'action de l'Unité Mixte Technologique BIRD-ASTER (Aviculture, Système et Territoire) en partenariat avec le SYSAAF (Syndicat des Sélectionneurs Avicoles et Aquacoles Français), l'ITAB (Institut Technique de l'Agriculture Biologique) et plusieurs autres unités INRA (ISP, PRC, PEAT, EASM).

1 Des stratégies d'acclimatation *in ovo* pour préparer le poussin à tolérer des variations de températures en élevage

Des élevations de températures ciblées pendant l'incubation modifient la régulation endocrine à long terme (axes thyroïdien et corticotrope), ainsi que la régulation des métabolismes hépatique et musculaire, ce qui pourrait contribuer à une limitation de la production de chaleur et du stress thermique chez les poulets acclimatés pendant l'embryogenèse (Projet ANR ThermoChick, 2009-2013).

La réponse de ces poulets quand ils sont à nouveau soumis à la chaleur en fin d'élevage est amplifiée (6) par rapport à celle des témoins en terme de nombre de gènes différenciellement exprimés dans le muscle pectoral. Les mécanismes épigénétiques sous-jacents font actuellement l'objet d'études chez le poulet (modifications post-traductionnelles des histones) et chez la caille (méthylation de l'ADN, Projet ANR QuailHeatE, 2015-2019).

Les recherches de l'unité s'articulent autour de trois axes partagés par l'ensemble des équipes qui visent à :

- **Caractériser les mécanismes physiologiques, moléculaires et génétiques qui sous-tendent les grandes fonctions biologiques de l'oiseau (métabolisme, croissance et développement, digestion, plasticité, formation et fonction de l'œuf) ;**
- **Proposer des outils d'évaluation, par le développement d'indicateurs ou de biomarqueurs utilisables en sélection et en élevage pour améliorer les capacités d'adaptation et la qualité des produits (œuf et viande) ;**
- **Intégrer les connaissances et les outils pour contribuer à la transition des systèmes d'élevage vers la multi-performance et à la valorisation alimentaire et non alimentaire des produits avicoles.**

L'unité a développé des modèles physiologiques et génétiques dont l'étude est particulièrement pertinente face aux principaux enjeux identifiés pour les productions animales (changement climatique, sécurité alimentaire, compétition homme/animal pour l'accès aux ressources, agroécologie). Ainsi, ils permettent d'améliorer nos connaissances sur le déterminisme de l'efficacité digestive et métabolique, l'adaptation aux conditions sub-optimales (nutritionnelles, périnatales, thermiques, etc.) et l'élaboration de la qualité des produits (œufs et viande),

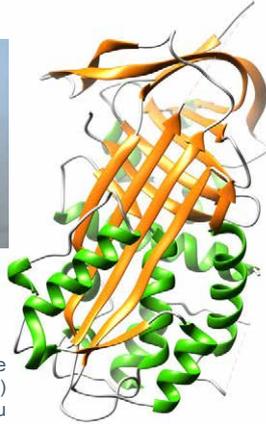
en lien avec la santé et le bien-être des animaux. Un axe d'étude original porte sur la programmation précoce des phénotypes, concept initié grâce aux travaux sur l'acclimatation embryonnaire à la chaleur (**Encart 1**). L'approche est désormais étendue à d'autres phénotypes et d'autres leviers, en particulier nutritionnels. Un autre axe original concerne la caractérisation et l'utilisation de molécules à haute valeur ajoutée issues de l'œuf, en vue d'application en santé ou hygiène alimentaire (**Encart 2**). Les expertises complémentaires, récemment renfor-

2 Valorisation des principes bioactifs des protéines de l'œuf

L'Ovalbumin-related protein X, une protéine spécifique de l'œuf d'oiseau, possède une activité antibactérienne. Celle-ci a fait l'objet du brevet WO 2011151407 A1 pour son utilisation comme agent conservateur et principe actif de médicaments afin de traiter les infections à *Listeria monocytogenes* (Projet IA-Medicinal Use of Eggs (MUSE), 2014-2016, Région-Centre Val de Loire).



Structure 3D de la serpine ovalbumin-related protein X (OVAX) spécifique de l'œuf d'oiseau



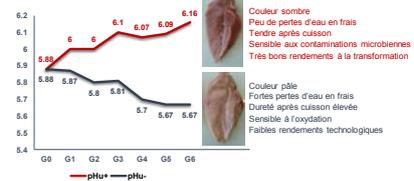
cées en épigénétique, génomique et santé animale, permettent le développement d'approches intégrées considérant différents niveaux de régulation (génétique, transcriptomique, épigénétique, protéique, métabolique, physiologique), et la compréhension des interactions entre fonctions de production, d'adaptation et la qualité des produits.

Les approches intégrées sur l'animal et les innovations biotechniques en élevage impliquent le phénotypage de caractères de plus en plus nombreux et complexes dans des environnements variés. L'unité a pour ambition de contribuer à développer des in-

dicateurs ou biomarqueurs des phénotypes d'intérêt, qui serviront en recherche pour les études de régulation et en production au niveau de la sélection et du pilotage fin de l'élevage (**Encart 3**). Ceux-ci peuvent également contribuer à optimiser les expérimentations sur animaux en limitant un phénotypage parfois invasif sur un grand nombre d'individus. L'unité s'investit également sur des approches comparatives entre espèces afin de préciser la spécificité du modèle oiseau.

3 Les lignées divergentes de poulet pHu+/pHu- : un outil précieux pour identifier les marqueurs génétiques et des prédicteurs biologiques de la qualité des viandes

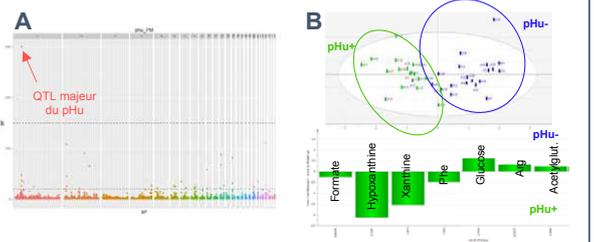
Le pH ultime (pHu) de la viande est un déterminant majeur de la qualité des viandes. Une sélection divergente sur ce critère a permis d'obtenir en 6 générations deux lignées de poulet, dites pHu+ et pHu-, présentant des caractéristiques de qualités sensorielles et technologiques très différentes.



pHu+
Couleur sombre
Peu de pertes d'eau en frais
Tendre après cuisson
Sensible aux contaminations microbiennes
Très bons rendements à la transformation

pHu-
Couleur pâle
Fortes pertes d'eau en frais
Dureté après cuisson élevée
Sensible à l'oxydation
Faibles rendements technologiques

Ces lignées ont permis d'identifier une région QTL majeure contrôlant le pHu sur le chromosome 1 (A) et un set de 7 métabolites (B) permettant une discrimination quasi parfaite des viandes à faible et haut pH à partir d'un prélèvement sanguin (projet CAS DAR Optiviande, 2014-2017).



AQSEL (Adaptation, Qualité, Sélection)

L'objectif de l'équipe AQSEL est de contribuer à l'amélioration de la durabilité des productions avicoles par la sélection d'animaux résilients face à des conditions changeantes et parfois peu favorables (notamment alimentaires), tout en maintenant un niveau de production quantitatif et qualitatif satisfaisant (en particulier pour la croissance musculaire et la qualité de la viande). Ceci implique une meilleure prise en compte dans les schémas de sélection avicoles de l'équilibre entre production et capacités d'adaptation. La démarche de l'équipe englobe :

- l'étude de la variabilité génétique de nouveaux phénotypes par des approches de génétique quantitative et la sélection de lignées divergentes. Des modèles originaux ont ainsi été développés pour la qualité technologique de la viande en relation avec les réserves énergétiques du muscle et pour l'efficacité digestive des animaux. L'équipe contribue à faire évoluer les méthodes de phénotypage, notamment par le développement de mesures moins invasives directement accessibles dans l'environnement de production de l'animal (**Encart 4**).

4 Phénotypage à haut-débit de la consommation et de l'efficacité alimentaire des volailles

L'efficacité alimentaire (ratio de la consommation alimentaire sur le gain de poids ou la production d'œufs) est un élément primordial de la rentabilité économique et de l'impact environnemental de la production avicole. La mesure de la consommation alimentaire impliquait jusqu'à récemment d'élever les animaux en cage individuelle.

Afin de réaliser les mesures dans des conditions plus proches de la production et respectueuses du bien-être animal, nous avons développé une mangeoire électronique qui permet une mesure continue de la consommation alimentaire et du poids des animaux (projet CAS DAR EVAHD, 2015-2018). Les animaux sont détectés par la mangeoire grâce à une puce électronique.



Puces RFID



Prototype de la mangeoire électronique

En fournissant des données individuelles et non plus des données moyennes par groupe, ce dispositif augmentera la puissance statistique des expérimentations et permettra donc également de réduire le nombre d'animaux utilisés.

- l'identification des gènes et mutations impliqués, par la combinaison d'approches de génomique positionnelle et expressionnelle, de protéomique et de métabolomique.
- l'évaluation multicritère des expériences de sélection, permettant une meilleure connaissance des relations entre fonctions, des interactions avec les conditions d'élevage et donc de l'impact de nouveaux critères de sélection sur la durabilité de la production.

ALISÉ (Alimentation et Système d'Élevage)

L'alimentation représente un levier majeur pour permettre aux animaux d'exprimer leur potentiel et aux systèmes d'élevage de s'inscrire dans une démarche de durabilité. La maîtrise des intrants, la diversification des ressources et la réduction des rejets de phosphore et d'azote sont autant d'enjeux. Dans ce contexte, l'objectif de l'équipe ALISÉ est d'acquérir et d'intégrer des connaissances sur l'utilisation des nutriments à l'échelle de l'animal et de l'élevage en vue d'améliorer l'efficacité d'utilisation des ressources alimentaires et contribuer à la durabilité des systèmes. Les thématiques développées par l'équipe sont :

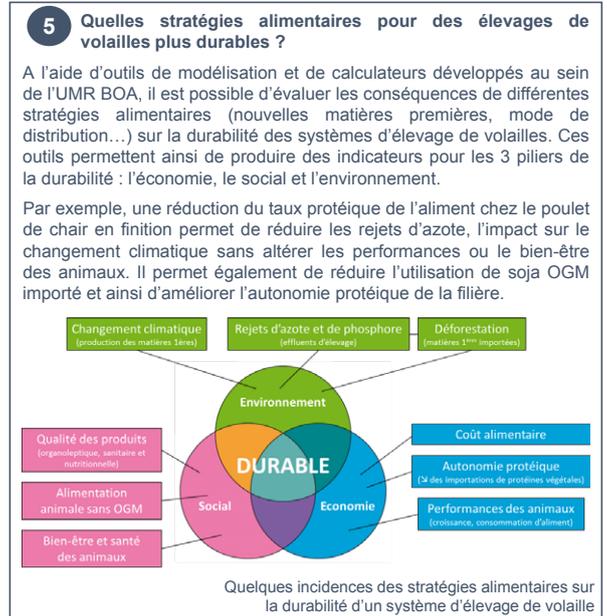
- l'étude de la valeur nutritionnelle des matières premières avec comme objectif d'identifier de nouveaux prédictors de la qualité des ressources alimentaires utilisés en alimentation avicole et porcine, et de mieux comprendre l'impact des interactions digestives et métaboliques entre composés de la matrice alimentaire sur les réponses multiples des animaux.
- l'exploration du potentiel d'adaptation des animaux à l'aliment qui vise à acquérir une meilleure connaissance des mécanismes de contrôle de l'efficacité d'utilisation des nutriments étudiés sur différents modèles génétiques et en fonction des stratégies de modulation précoce de l'apport alimentaire.
- l'évaluation des systèmes d'alimentation au service

MOQA (Métabolisme des Oiseaux, Qualité et Adaptation)

Les travaux de l'équipe MOQA visent à comprendre les mécanismes contrôlant la croissance et le métabolisme pour maîtriser le développement des volailles, leur composition corporelle, la qualité de leur viande et améliorer leurs capacités d'adaptation aux conditions d'élevage (notamment à la chaleur). L'activité de l'équipe se structure autour de l'étude des métabolismes énergétique et protéique et de la biologie du muscle, au travers d'études moléculaires ciblées et à haut débit menées *in vivo* et *in vitro* sur la régulation de l'expression des gènes, de voies de signalisation intracellulaires et de paramètres métaboliques ou hormonaux dont les variations régulent les phénotypes d'intérêt. Les travaux de l'équipe s'articulent autour de 4 thématiques :

- les mécanismes physiologiques et épigénétiques contrôlant l'adaptation aux changements environnementaux précoces qui affectent le développement, les capacités adaptatives et la santé à plus long terme. L'objectif de l'équipe est de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents sur des

tion, permettant une meilleure connaissance des relations entre fonctions, des interactions avec les conditions d'élevage et donc de l'impact de nouveaux critères de sélection sur la durabilité de la production.



de systèmes d'élevage durables. L'équipe contribue à définir des stratégies alimentaires plus durables (réduction de la teneur en protéines des aliments, inclusion de matières premières protéiques locales) reposant sur le développement d'approches multicritères et d'outils d'évaluation de la durabilité (**Encart 5**).

modèles originaux d'acclimation embryonnaire (**Encart 1**) et de stress périnatal.

- la modulation à long terme du métabolisme et de la croissance par l'alimentation. L'approche vise à identifier les nutriments capables de moduler la programmation métabolique précoce des oiseaux et à comprendre les mécanismes associés en termes de métabolismes protéique et énergétique au cours de l'élevage.

- les mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant la qualité des produits : l'objectif est de caractériser les acteurs clés intervenant dans la régulation des réserves énergétiques et du développement musculaire pour optimiser la qualité technologique et sensorielle des viandes, tout en préservant la santé et le bien-être animal.

- la conception et l'évaluation d'innovations au service de systèmes de production de viande durable en lien avec les connaissances génériques acquises par l'équipe.

DOVE (Défenses de l'Œuf, Valorisation, Évolution)

L'équipe DOVE s'intéresse aux mécanismes de formation de l'œuf (de table et à couver) en lien avec sa composition protéique et la solidité de sa coquille. Elle étudie également les facteurs qui affectent ces caractéristiques (environnement de la poule et de l'œuf, physiologie, génétique). L'équipe a développé une expertise sur les systèmes de protection de l'œuf et de l'embryon (biominéralisation de la coquille, molécules antimicrobiennes, etc.). Ses travaux contribuent aussi à évaluer les propriétés biologiques (antibactériennes, antivirales, antiparasitaires, anti-inflammatoires, etc.) des protéines de l'œuf pour évaluer les possibilités de nouvelles formes de valorisation dans les domaines de l'agro-alimentaire et de la santé (Encart 2). Trois axes complémentaires de recherche sont développés :

- l'étude des fonctions biologiques des protéines de l'œuf en exploitant des données issues d'analyses à haut débit (transcriptome, protéome, etc.). Sont

considérés en particulier les protéines et les transporteurs impliqués dans le processus de minéralisation de la coquille ainsi que les protéines des structures extra-embryonnaires qui interviennent dans la reproduction, la protection de l'œuf et le développement embryonnaire.

- l'étude de l'impact de facteurs de variation génétiques, environnementaux, nutritionnels et physiologiques sur divers paramètres de qualité des œufs, afin de contribuer à l'élaboration de nouvelles stratégies de sélection et à optimiser les conditions d'élevage des poules, et de stockage et d'incubation des œufs.

- le développement d'approches de phylogénétique comparée afin d'évaluer la variabilité fonctionnelle des molécules d'intérêt intra et inter-espèces.

Contact : Cécile Berri, cecile.berri@inra.fr

Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA)

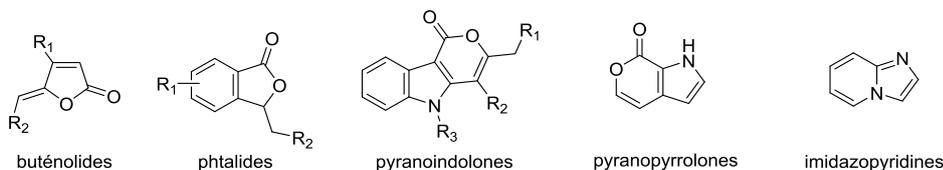
L'unité SIMBA est une toute nouvelle équipe d'accueil de l'Université de Tours, créée au 1 janvier 2018. Cette mono-équipe compte 10 enseignants chercheurs statutaires et 5 personnels techniques, et accueille de nombreux étudiants français et étrangers. Son objectif est de découvrir de petites molécules à perspective thérapeutique, obtenues par chimie de synthèse ou isolées à partir de végétaux ou d'algues, son intérêt portant principalement sur la recherche d'agents anti-cancéreux ou anti-infectieux. Pour résoudre cette problématique, il faut dans un premier temps étendre la diversité moléculaire des composés disponibles au laboratoire, en développant de nouvelles voies de synthèse et méthodes d'extraction dirigée de substances naturelles.



A - Diversité moléculaire

Le volet « synthèse organique » se concentre sur l'obtention d'hétérocycles originaux, jouant le rôle de squelettes sur lesquels seront greffés une grande diversité de groupements au moyen de méthodes développées au laboratoire. Nos travaux portent sur la préparation de systèmes hétérocycliques, principalement azotés ou oxygénés, contenant de 1 à 3 cycles accolés. Dans un grand nombre de cas, l'obtention de ces entités chimiques requiert l'utilisation

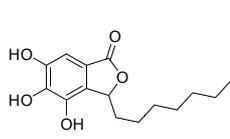
de réactions catalysées par des métaux de transition (palladium, cuivre, or, platine). La préparation de ces hétérocycles est intrinsèquement associée à la mise au point de méthodologies permettant leur fonctionnalisation, en vue d'étudier l'influence de ces modifications sur l'activité biologique de nos dérivés mais également sur leurs propriétés pharmacocinétiques et leur toxicité.



Exemples de structures hétérocycliques étudiées

Notre recherche porte en outre sur la synthèse totale de molécules naturelles comportant ces motifs hétérocycliques. Cette approche permet de confirmer les structures chimiques des molécules décrites dans la

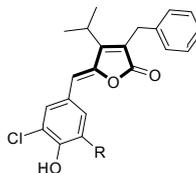
littérature, mais aussi la préparation de nouveaux analogues de ces produits naturels en vue d'améliorer leurs éventuelles propriétés biologiques.



Cytosporone E



extraite de champignons endophytes
Cytospora sp. ou *Diaporthe* sp



Nostoclide I (R = Cl)
Nostoclide II (R = H)



extraits de filaments de *Nostoc*.

Molécules naturelles synthétisées au laboratoire

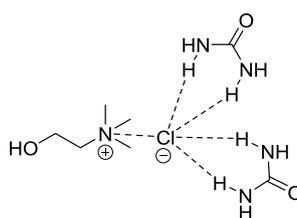
Concernant le volet « chimie des substances naturelles », l'extraction à partir de matrices végétales ou d'algues, met en œuvre diverses méthodes chromatographiques, avec notamment une expertise particulière au sein de l'unité SIMBA dans le domaine de la Chromatographie de Partage Centrifuge. Ainsi, nous avons mis au point une méthode de séparation des acides aristolochiques d'*Aristolochia bracteolata*, en une seule étape à partir d'un extrait brut complexe, avec une pureté supérieure à 95% pour les différents constituants. Ces métabolites très difficiles d'accès de par leur très grande polarité, sont des outils pharmacologiques majeurs dans des modèles de néphrotoxicité.

Pour la détermination de ces structures parfois complexes, nous bénéficions de la présence d'un cristallographe dans l'unité.

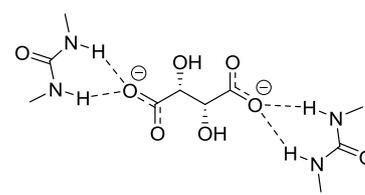
Une problématique commune aux deux volets « synthèse organique » et « chimie des substances naturelles », est d'ordre environnemental en s'intéressant à la valorisation de nouveaux solvants écoresponsables. Il est en effet souvent reproché à la chimie d'utiliser des solvants toxiques pour l'Homme et l'environnement. Ainsi, les couplages metallo-catalysés sont depuis des années des outils universels pour la création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Ces réactions nécessitent néanmoins très souvent l'utilisation d'un solvant organique de type halogéné dont la toxicité n'est plus à démontrer, ou de type éther, comme le

DME ou le THF, solvants classés comme cancérigène par la nomenclature REACH.

L'intérêt de l'unité SIMBA s'est donc porté sur le développement de solvants verts appelés solvants eutectiques profonds naturels ou Natural Deep Eutectic solvents (NaDES). Ces NaDES peuvent être définis comme des mélanges de plusieurs composés d'origine naturelle (souvent solides) qui, à un ratio particulier, présentent une forte diminution de leur point de fusion et deviennent liquide à température ambiante. Parmi les composants les plus courants on trouve le chlorure de choline, la bétaïne, des polyols ou encore des céto-acides. L'intérêt principal des NaDES réside dans leur haut pouvoir de solubilisation, permettant la mise en solution de métabolites fortement polaires ou apolaires, peu ou pas solubles dans l'eau, ainsi que dans leur sélectivité d'extraction extrêmement modulable. Les NaDES présentent également une très bonne biodégradabilité ainsi qu'une réelle biocompatibilité, permettant d'envisager une évaluation biologique des molécules directement dans ces solvants.



DES chlorure de choline/urée



DES acide tartrique/diméthylurée

Représentation de la nature des solvants verts (NaDES) étudiés au laboratoire

Dans une optique de chimie verte, des travaux pionniers ont porté sur des réactions de couplages de type Suzuki réalisées dans des mélanges sucres/1,3-diméthylurée/ NH_4Cl , en série hétérocyclique. Nous avons démontré que l'utilisation des NaDES permet l'obtention des produits souhaités avec de très bons rendements sans utiliser d'autre solvant organique volatil que l'acétate d'éthyle, nécessaire à l'extraction après réaction. A notre connaissance, ce résul-

tat représente à ce jour la première utilisation d'un NaDES pour effectuer un couplage de Suzuki en série hétérocyclique. Par ailleurs, nous travaillons à la possibilité de recycler le catalyseur métallique. Ces NaDES sont également prometteurs dans l'extraction de molécules naturelles. Notre équipe développe de nouveaux systèmes NaDES ciblant plus particulièrement les métabolites apolaires, à base de glycérol, glucose ou bétaïne.

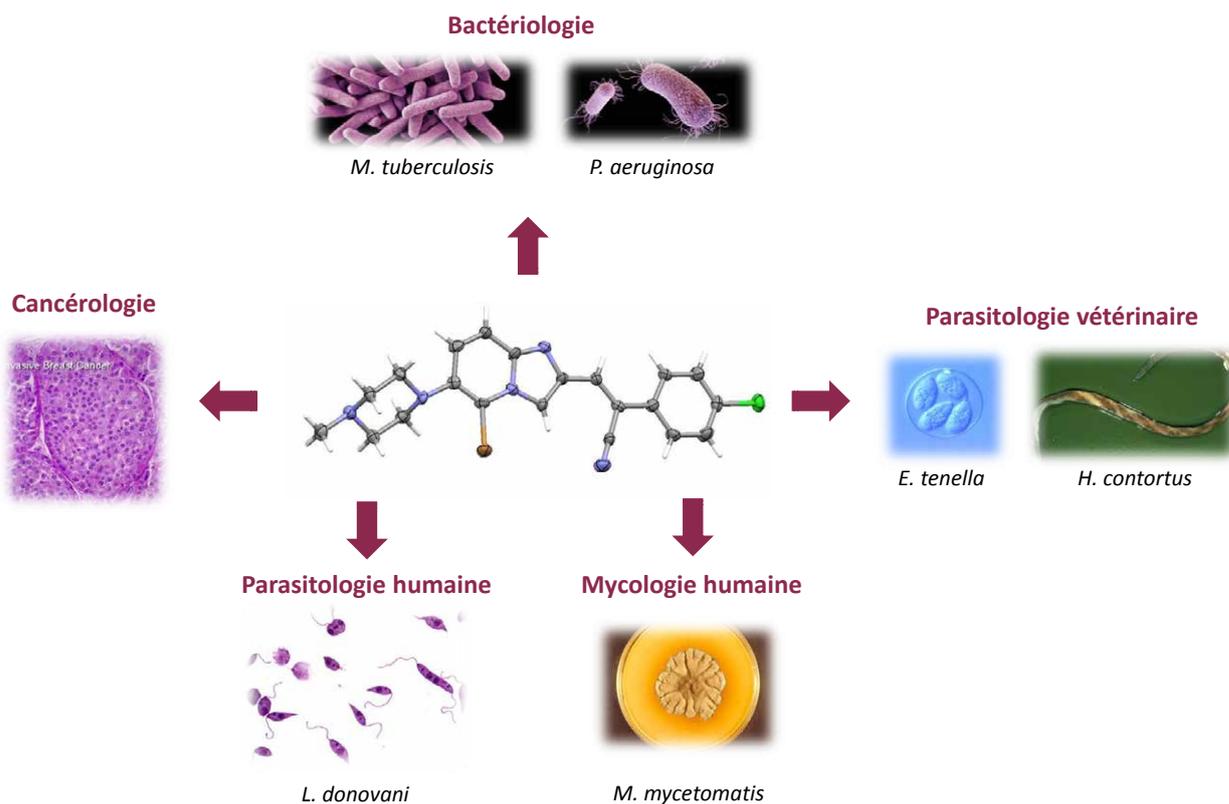


Exemple de NaDES : du mélange initial de solide (à gauche et au centre) au liquide final (à droite)

B - Perspectives thérapeutiques

La diversité moléculaire obtenue au sein de l'unité SIMBA est alors exploitée dans le cadre de collaborations avec des équipes de biologiste. Les composés que nous préparons sont conçus afin d'étudier leurs propriétés pharmacologiques et ce en vue d'une utilisation en médecine humaine et vétérinaire ou comme outil pharmacologique. Nous avons choisi d'orienter nos travaux principalement dans le domaine des anti-cancéreux ou des anti-in-

fectieux. Le premier volet s'intéresse au design de molécules à visée anticancéreuse inspirées de molécules naturelles, telles que les lamellarines ou l'harmine. De nouveaux analogues trifluorométhoxylés du tamoxifène sont également développés. Le second volet est axé sur la recherche de nouvelles thérapies anti-infectieuses (antibactérienne, antiparasitaire et antifongique)



Vue d'ensemble des cibles thérapeutiques étudiées par l'équipe

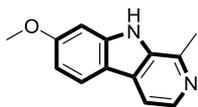
1 Nouvelles molécules pour la cancérologie

En cancérologie, nos travaux portent sur des molécules capables d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (activité antiproliférative) mais également susceptibles de diminuer la migration cellulaire contribuant ainsi à diminuer le risque de

formation de métastases.

Des molécules de type imidazo[1,2-a:4,5-c]dipyridine, inspirées de β -carbolines naturelles telle que l'harmine (alcaloïde aux propriétés anti-cancéreuses) sont évaluées pour leur propriétés anti-proli-

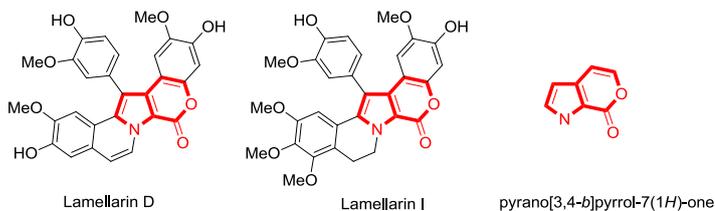
Structure de l'harmine



fératives et anti-migration, sur des lignées cellulaires de cancer du sein, en collaboration avec l'UMR INSERM 1069 Nutrition, Croissance et Cancer.

La voie d'accès à ces structures, développée au laboratoire, permet la préparation de nombreux analogues diversément substitués. Plusieurs « leads » ont été identifiés *in vitro*, avec des CI_{50} jusqu'à 0.1 μ M sur les lignées MDA-MB-468. Plus intéressant encore, certaines molécules

de cette série ont la capacité d'inhiber la migration des cellules cancéreuses MDA-MB-435, cellules très agressives et hautement métastatiques (jusqu'à 62% d'inhibition à 1 μ M). Le projet est financé par la Ligue contre le Cancer, et des études mécanistiques, ainsi que des études *in vivo*, sont actuellement en cours. Par ailleurs, les lamellarines, isolées à partir de mollusques marins, s'avèrent être une famille de composés particulièrement intéressants pour le traitement des cancers. Notre équipe a récemment développé une stratégie originale et efficace pour la préparation



Structures de lamellarines

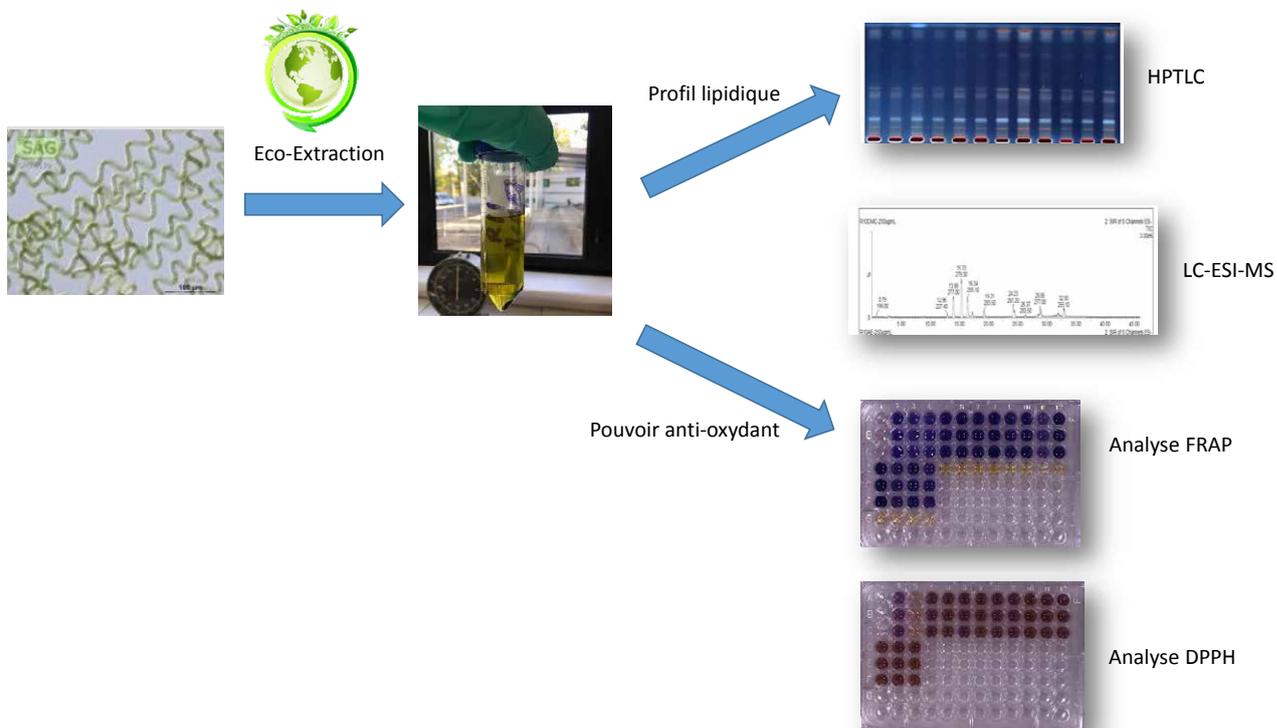
du motif pyrano[3,4-*b*]pyrrol-7(1*H*)-one permettant ainsi l'obtention d'analogues simplifiés des lamellarines.

L'évaluation de l'activité pro-apoptotique des premiers composés vis-à-vis de la voie mitochondriale a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Dr. Jérôme Kluza du laboratoire UMR-S 1172 (Inserm, Université de Lille) et a montré que certaines molécules synthétisées présentent une cytotoxicité équivalente à la lamellarine D. Nous étudions actuellement

les pharmacomodulations à mettre en œuvre sur le squelette pyrano[3,4-*b*]pyrrol-7(1*H*)-one afin d'améliorer l'activité pro-apoptotique et la sélectivité envers les cellules tumorales.

2 Nouvelles molécules pour l'infectiologie

Dans le domaine des antiparasitaires nous avons principalement travaillé sur des parasites animaux tels qu'*Eimeria* ou *Haemonchus*. Récemment, nous avons également entrepris des études sur des parasitoses humaines : leishmanioses et trypanosomiasis. Nous nous intéressons également à la prise en charge du mycétome, infection sous-cutanée chronique et mutilante qui se développe après inoculation traumatique d'une bactérie (actinomycétome)



Démarche expérimentale développée de la biomasse microalgale à l'évaluation des extraits

ou d'un champignon (eumycétome). L'infection est caractérisée par la formation de tuméfactions indolores pouvant dégénérer vers des atteintes osseuses (le plus souvent du pied). Ces pathologies sont endémiques des régions tropicales sèches, et touchent quasi-exclusivement les populations rurales les plus pauvres. Dans le cas de l'eumycétome, les traitements antifongiques actuels sont peu efficaces et nécessitent de très longues périodes de traitements (de 8 à 24 mois). Dans de nombreux cas la chirurgie (amputation) reste la seule option pour venir à bout de l'infection. Nous recherchons actuellement de nouvelles molécules actives sur le principal agent pathogène : *Madurella mycetomatis*. Ces travaux sont menés dans le cadre d'un consortium mondial (Global Mycetoma Working Group).

La résistance des bactéries aux antibiotiques étant aujourd'hui un problème majeur de santé publique, la découverte de nouveaux composés aux potentiels antibactériens et la compréhension des mécanismes de résistances sont des enjeux mondiaux pour la recherche et le développement. Un rapport récent de l'Organisation Mondiale de la Santé recense les bactéries selon leur niveau de priorité. Ainsi *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* font partie des bactéries pour lesquelles le développement de nouveaux antibiotiques est primordial.

Dans ce contexte, nous travaillons sur deux types de structures hétérocycliques à visées antibactériennes :

- des composés de type phtalide testés contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* en collaboration avec Virginie Hervé, Mustafa Si-Tahar (UMR INSERM U1100) et Emilie

Camiade (UMR INRA 1282 ISP) de l'Université de Tours.

- des 1*H*-[1,4]oxazepino[6,5,4-*hi*]indol-1-ones dont le potentiel antibactérien est évalué contre *Mycobacterium tuberculosis* en collaboration avec Laurent Kremer (UMR CNRS 9004, Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier) et Stéphane Vincent (Laboratoire de Chimie Bio-Organique (CBO) de l'Université de Namur, Belgique).

Notre équipe s'intéresse également à la gestion alternative et biomimétique de pathologies cutanées par la régulation du microbiote et la lutte contre les biofilms.

Dans ce projet nous nous intéressons plus particulièrement aux biomasses microalgales comme sources de métabolites d'intérêt. Des travaux préliminaires menés sur *Spirulina platensis* ont abouti au développement de solvants biosourcés pour l'enrichissement des extraits en pigments et lipides. Les extraits enrichis obtenus ont montré une forte proportion d'acides gras polyinsaturés dont le pouvoir anti-infectieux est bien documenté. Ces extraits ont montré une bonne inhibition de l'adhérence de *Candida albicans* (80% d'inhibition à 0.2 mg/mL), inhibant ainsi la formation de biofilm. Le pouvoir anti-oxydant a également été évalué et a montré des activités intéressantes.

Une approche par NADES est également en cours de développement au travers de financements obtenus dans le cadre de l'ARD Cosmétoscience.

Contact : Alain Gueiffier, alain.gueiffier@univ-tours.fr



L'équipe SIMBA au 15 Avril

Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2017

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.

L'appel à projets a été lancé avec une procédure en deux temps :

- Sur la base 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 (formulaire 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 €.

Acronyme	Titre du projet	Nom du Porteur de Projet	Unité de recherche	Etablissement bénéficiaire	Partenaires non-académiques	Durée en mois	Coût complet du projet en K€ HT	Subvention attribuée en K€	Commission Permanente du
7UP	Etude et utilisation à visée thérapeutique de l'interleukine-7 dans l'inflammation pulmonaire	Christophe PAGET	Centre d'Etude Pathologies Respiratoires (CEPR) (UMR Univ Tous-INSERM)	INSERM	ARTIMMUNE (45)	24	435	200	07/07/2017
ADC-TKI	Développement d'un conjugué associant un Acanti-HER2 et un inhibiteur de l'EGFR	Caroline DENEVAULT-SABOURIN	Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer (GICC) (UMR Univ Tous-CNRS)	UNIVERSITE DE TOURS	McSAF (37)	36	405	200	07/07/2017
ARMADA	Anticorps monoclonaux pour le diagnostic et le traitement des allergies alimentaires à l'arachide	Cyrille HOARAU	Cellules Dendritiques et Greffes (CDG)	UNIVERSITE DE TOURS	AGRO-BIO (45)	36	284	200	07/07/2017
BEMOL	Bisphénols : occurrence Environnementale, interaction Métabolique et effet sur la gONade femelle	Sébastien ELIS	Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC) (UMR INRA-CNRS-Univ Tours)	INRA	FNE (45) + FRAPS (37) + ASEF (13) + RES (93) + SEPANT(37) + Région Centre Vdl	36	998	200	07/07/2017
CatharSIS	Bioproduction de Catharanthine : vers un sourcing par ingénierie métabolique des levures	Vincent COURDAVAULT	Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV)	UNIVERSITE DE TOURS	Axyntis (45)	36	461	200	07/07/2017
MoOGly	Modulation de l'activité de OGG1 et NER1, des ADN glycosylases humaines : applications complexes	Bertrand CASTAING	Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)	CNRS	GREEN (45)	36	767	200	07/07/2017
MISTIC-O	Matériaux intelligents pour la libération stimulée des bioactifs cosmétiques : partie objectivation	Emilie MUNNIER	Nanomédicaments et Nanosondes (NMNS)	UNIVERSITE DE TOURS	Transderma (37)	36	371	200	07/07/2017
MUTINH	Technologie innovante pour l'aérosolisation de biomédicaments à visée respiratoire	Nathalie HEUZÉ-VOURCH	Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR) (UMR Univ Tous-InsERM)	INSERM	BioEurope (28)	36	265	154	07/07/2017
FRAXSENS	Syndrome de l'X Fragile : Etude de la dys-sensibilité	Sylvain BRIAULT	Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires (INEM)	CNRS	KAERUS (45)	36	524	200	13/10/2017
OPTICOREGUMINE	Anticorps anti-EGFR et Curcumine dans le cancer colo-rectal	Thierry LECOMTE	Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer (GICC) (UMR Univ Tous-CNRS)	UNIVERSITE DE TOURS	CERB (18)	36	510	200	13/10/2017
PhenoMet	Phénotypage métabolique multi-matrices biologiques et multi-plateformes analytiques	Patrick EMOND	Imagerie et Cerveau (IC) (UMR Univ Tous-InsERM)	UNIVERSITE DE TOURS	ALLICE (37)	36	454	200	13/10/2017
CAREX	Restauration des tourbières, CARbone du sol & biodiversité : indicateurs issus de l'Expérimentation	Fatima LAGGOUN	Institut des Sciences de la Terre d'Orléans (ISTO) (UMR CNRS-Univ Orléans)	CNRS	SNE (41) + CERCOPE (45) + RIVE (37) + GEO-HYD (45)	36	738	200	13/10/2017

Startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire (2018)

- **ACM Pharma** (créée en **1990**)
dirigée par Éric Petat - Groupe Teranga
30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde
Tél : 02 38 90 41 01
« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »
www.acmpharma.com
- **AdEchoTech** (créée en **2008**)
dirigée par Éric Lefebvre
Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce
Tél : 0820 20 50 66
« Télé-échographie robotisée »
www.adechotech.fr
- **Aerodrug - DTF** (créée en **2008**)
Département « aérosol » de la société DTF
dirigée par Laurent Vecellio
Université de Tours, Faculté de Médecine, Bât. M,
10 boulevard Tonnellé, 37032 TOURS Cedex
« Recherche et développement en aérosolthérapie »
www.aerodrug.com
- **Agro-Bio** (créée en **1975**)
dirigée par Michel Canton - Groupe Stago
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin
Tél : 02 38 64 83 50
« Immunotechnologie et anticorps ».
www.agro-bio.fr
- **Artimmune** (créée en **2009**)
dirigée par Fabrice Trovero
Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans
Tél : 02 38 69 48 63
« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets pré-cliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »
www.artimmune.com
- **Axyntis Orgapharm**
Dirigée par David Simmonet
Filiale d'un groupe situé en France
25 rue du moulin de la canne 45300 Pithiviers
Chimie fine en France 460 salariés
Tél 02 38 06 20 00
- **Oncodesign** (société Dijonnaise implantée à Orléans en **2018**)
dirigée par Philippe Gène
10 av Claude Guillemin, 45071 Orléans cedex.
Tél : 02 38 76 20 60. Anciennement Biotec Centre
« CRO spécialisée en pharmacocinétique, toxicocinétique, bioanalyse et métabolisme des médicaments. 1^{ère} PME à proposer des prélèvements biologiques automatiques chez l'animal non stressé, non anesthésié »
www.oncodesign.com
- **Biocreation Cosmetic** (créée en **2008**)
dirigée par Carole Geraci
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou
Tél : 02 37 53 32 01
« Mises au point de formulations cosmétiques »
www.biocreation-cosmetic.fr
- **Biozocal** (créée en **2007**)
dirigée par Caroline Trinel-Marionnet
Siège : 25 rue de Blois, 41230 Soings en Sologne.
Tél : 02 54 74 35 61
« Fabrication de parfums et cosmétiques »
- **Cebiphar** (créée en **2008**)
dirigée par Éric Petat - Groupe Teranga
1, rue de la Bodinière, 37230 Fondettes
Tel : 02 47 42 48 48
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »
www.cebiphar.com
- **CERB** (créée en **1973**)
dirigée par Serge Richard
Siège : Chemin de Montifault, 18800 Baugy
Tél : 02 48 23 00 23
« CRO : études précliniques en pharmacologie et toxicologie »
www.cerb.fr
- **Chimex** (créée en **1996**)
dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours
Tél. : 02 47 62 83 83
« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »
www.madeinchimex.com
- **Dianael**
Dirigée par Philippe Bernard
31 bld Foch La Ferté Saint Aubin
Tél 08 92 97 61 73
- **Euraxi Pharma** (créée en **1986**)
dirigée par Olivier Unger
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours
Tél : 02 47 74 30 30
« CRO : recherche clinique »
www.euraxi.fr
- **Eydo Pharma** (créée en **2005**)
dirigée par Elisabeth Rossines
41 rue Noël Ballay, 28000 Chartres
Tél : 02 37 22 19 40
« Produits antibactériens et des antifongiques, à base d'huiles essentielles et de molécules naturelles végétales »
www.eydo.eu/fr
- **Glycodiag** (créée en 2005)
dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1er étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tél : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com
- **GreenPharma** (créée en **2000**)
dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans. Tel : 02 38 25 99 80
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »
www.greenpharma.com
- **Igyxos** (créé en **2017** à partir de Repropharm)
Dirigée par Marie-Christine Maurel
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction »
www.igyxos.com

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

• **Kinnov Therapeutics**
Dirigée par Emmanuel de Rivoire
3, allée du titane Orléans, créée en 2015
Centre de Recherche et Développement de produits cosmétiques. Tel 08 92 97 64 57

• **Kymeris Santé** (créée en 2017)
dirigée par Richard Mc Crae
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours
« Recherche et développement dans les vaccins oncologiques »

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

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

• **Laboratoires TERALI** (repris en 2009)
dirigé par Mme Genoveffa di Blasi
23 rue Christophe Plantin, 37230 Fondettes
Tél : 02 47 49 34 00
« Médecines douces, oligothérapie, phytothérapie »
www.terali.fr

• **MabSilico** (créée en 2017)
Dirigée par Vincent Puard
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Recherche par mobilisation d'anticorps thérapeutiques
Vincent.puard@mabsilico.com
www.mabsilico.com

• **Melkin**
Dirigée par Fabrice Trovero
13 av Buffon 45100Orléans, SAS créée en 2015
Tel 08 92 97 63 61

• **McSAF** (créée en 2015)
dirigée par Didier Massuard
Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours
Tél : 02 47 25 01 54
« Chemical tools for bioconjugation and biodrugs »
www.mcsaf.fr

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

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

• **RepropharmVet** (créée en 2017) à partir de Repropharm dirigée par Marie-Christine Maurel
Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »
www.repropharmvet.com

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

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

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

• **Synthelis** (créée en 2015)
dirigée par Bruno Tillier
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
« Production, purification et caractérisation de protéines membranaires et de protéines difficiles à produire »
www.synthelis.fr

• **Transderma systems** (créée en 2004)
dirigée par Alain Boucaud
23 rue Jacques Monod 37200 Tours
Tél : 02 47 36 62 55 et 08 92 97 63 20
« Évaluation et validation de produits cosmétiques »
www.transderma.fr

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

• **VitamFero** (créée en 2005)
dirigée par Pascal Breton
Laboratoires : anciennement UFR des Sciences Pharmaceutiques Tours
Adresse : 8 rue André Bocquel, 49100 Angers.
« Vaccins anti-infectieux contre des parasites de la famille des apicomplexes »
www.vitamfero.com/fr/

• **ViroCoVax** (créée en 2016)
dirigée par Edouard Sèche
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours
Tél 0892976221
« Recherche et développement dans les vaccins »

Contact : Norbert Bromet
bromet.n@gmail.com

Synthelis

SYNTHELIS est une société de services, spécialisée dans le développement, la production et la caractérisation de protéines à partir d'une technologie d'expression dite « sans cellule » ou « cell-free system ». La société est une spin-off de l'Université Grenoble Alpes (UGA) dont le siège social est basé à Grenoble, mais qui dispose d'un établissement secondaire sur le site INRA de Nouzilly afin de collaborer étroitement avec les équipes impliquées dans le programme « Biomédicaments » de la Région Centre.

La technologie « cell-free » de SYNTHELIS permet d'apporter des solutions aux principales problématiques rencontrées avec l'expression cellulaire: corps d'inclusion, protéines tronquées, protéines instables, cytotoxiques... À partir de cette technologie, SYNTHELIS est capable d'exprimer, rapidement et en quantité, des protéines simples comme difficiles, notamment des protéines membranaires sous différents formats : protéoliposome, nanodisque ou solubilisé. Dans ses collaborations avec les équipes INRA, SYNTHELIS fournit des récepteurs membranaires qui sont ensuite utilisés pour sélectionner des candidats biomédicaments par phage display.



La technologie cell-free

Le principe d'un système d'expression cell-free est d'utiliser la machinerie cellulaire de transcription et traduction à l'extérieur des cellules, c'est à dire *in vitro*. Cette technologie a d'abord été développée à des fins de recherche fondamentale dans les années 60, en particulier par

le Professeur russe, Alexander Spirin, qui l'utilisa pour comprendre les mécanismes de biosynthèse des protéines. Le système aida également au décryptage du code génétique par Nirenberg et Matthaei durant la même période. Depuis la fin des années 90, ces systèmes ont beaucoup

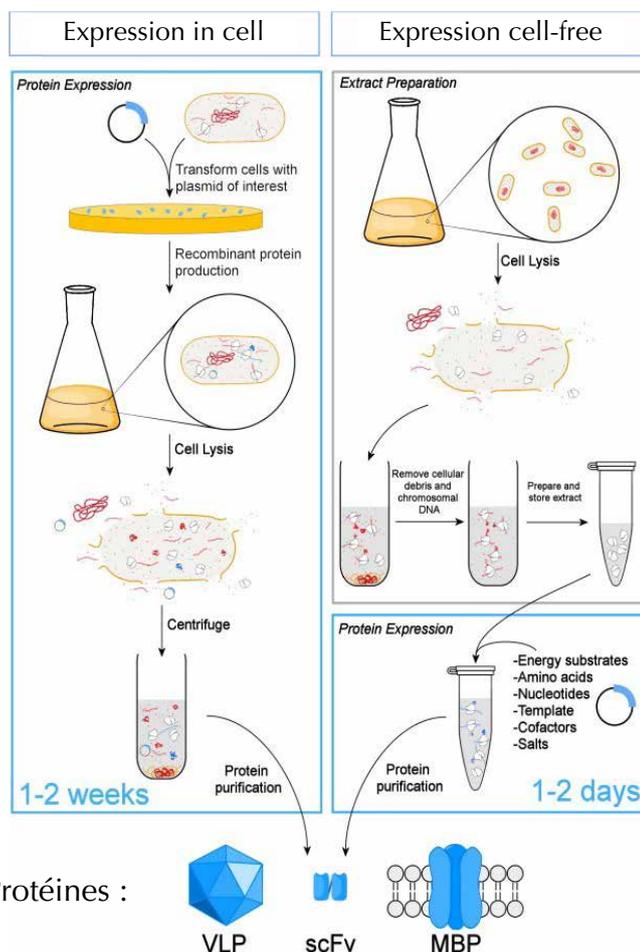


Schéma comparant les systèmes de production cellulaire (schéma de gauche) et le système acellulaire (schéma de droite). VLP : pseudo-particules virales, ScFv : fragment d'anticorps, MBP : protéine membranaire. (Source : Erik D. Carlson and al.; Biotechnology Advances, Elsevier 2012).



évolué. Des équipes, notamment américaines et japonaises, ont travaillé à l'abaissement des coûts de mise en œuvre et à l'augmentation des rendements d'expression. Aujourd'hui la technologie est un système de bioproduction qui suscite de plus en plus d'intérêt au niveau industriel.

Les avantages de la technologie cell-free

Un des premiers avantages de la technologie est sa rapidité, permettant une production de protéine en 1 à 2 jours alors que les systèmes *in vivo* prennent plusieurs semaines voire mois pour certaines protéines. Elle permet également de produire une grande diversité de protéines, des plus simples aux plus complexes.

Par ailleurs, comparativement à un système d'expression cellulaire, le système acellulaire est un système ouvert offrant l'avantage de pouvoir incorporer des additifs permettant d'influer sur la transcription, la traduction et le repliement et ainsi moduler finement la synthèse de la protéine d'intérêt. Ce système permet ainsi de produire des protéines qu'il ne serait pas possible de synthétiser via des systèmes cellulaires. Il permet notamment :

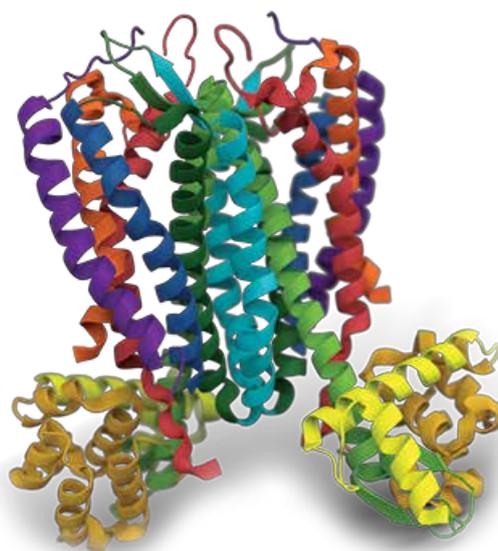
- la production de protéines cytotoxiques
- d'obtenir des hauts rendements d'expression pour les protéines difficiles
- d'éviter l'agrégation et la dégradation des protéines
- de synthétiser des complexes protéiques
- de produire des protéines membranaires fonctionnelles par l'ajout de matrice hydrophobe (détergent, liposome, nanodisque, polymères...).

Comme tous les organismes vivants sont capables de produire des protéines, ils sont tous susceptibles d'être utilisés pour produire des

protéines après extraction de leur machinerie transcriptionnelle et traductionnelle. Néanmoins, le système acellulaire basé sur des extraits de la bactérie *E. coli* est le plus utilisé et s'est imposé pour plusieurs raisons dont la fermentation à grande échelle réalisable à bas coûts et des rendements de production élevés.

Les services de SYNTHELIS

Avec des services à façon et un catalogue en ligne de protéines (<http://www.synthelis.com/>



protein-catalogue/), SYNTHELIS aide les sociétés pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie et les équipes académiques dans leurs applications telles que le criblage de banques de candidats médicaments, le développement de vaccin et d'anticorps, la vectorisation de protéines, le diagnostic *in vitro*, la biologie structurale...



Contact : Bruno Tillier, CEO
Head of Business Development, Synthelis,
bruno.tillier@synthelis.fr

Liste des thèses soutenues en 2017

• Université d'Orléans

AUBAILLY Simon : Étude computationnelle systématique des mécanismes de communication allostérique dans les protéines - direction : PIAZZA Francesco (C.B.M.)

AYELA Benjamin : Synthèse d'oligosaccharides modifiés de la zone de liaison des protéoglycanes en tant que potentiels accepteurs ou inhibiteurs de la CS-GALNACT-1 - direction : LOPIN-BON Chrystel (I.C.O.A.)

CASAS Alba : Développement des méthodes robustes pour la synthèse chimique de protéines et glycoprotéines – co-direction : AUCAGNE Vincent/DELMAS Agnès (C.B.M.)

EL HADDAD Said : Implication et mode d'action du gène humain Galig en situation normale et pathologique : leucémies et maladie de parkinson - direction : LEGRAND Alain (C.B.M.)

EL HAMRANI Dounia* : Développement d'une approche multiparamétrique in vivo par IRM et SRM : détermination de biomarqueurs pour l'étude des effets du bisphénol A et de ses dérivés chlorés sur la structure et le métabolisme cérébral chez la souris - direction : MEME Sandra (C.B.M.)

FAYAD Syntia : Projet de développement d'outils ultra-performants de criblage enzymatique de produits naturels - direction : MORIN Philippe (I.C.O.A.)

FEREY Justine : Développement d'outils analytiques innovants pour le criblage d'activité enzymatique dans le domaine cosmétique et thérapeutique - co-direction : MAUNIT Benoit/MORIN Philippe (I.C.O.A.)

GALLY José-Manuel* : Développement d'une nouvelle méthode de conception de molécules bioactives basées sur les fragments et les produits naturels - direction : BONNET Pascal (I.C.O.A.)

GUIMARD Alexandre : Pratique de l'apnée pendant l'effort en laboratoire et sur le terrain : application en natation – co-direction : COLLOMP/PRIEUR Fabrice (CIAMS)

HAFRI Mohamed : Segmentation de l'os cortical et analyse de texture pour la prédiction des fractures ostéoporotiques. Application à l'imagerie in vivo (HRpQCT) – co-direction : JENNANE Rachid/LESPESSAILLES Eric (I3MTO)

HASSANALY Shalina : Etude de contrôle de la pigmentation de la peau : effet de composés glycosylés - direction : GRILLON Catherine (C.B.M.)

JAVAL Marion : Estimation de l'impact écologique du capricorne asiatique, *Anoplophora glabripennis*, sur les populations xylophages natives et leurs organismes associés et traçage génétique de l'origine de ses populations invasives en France continentale et Corse - direction : ROQUES Alain (INRA U.Z.F.)

LARGUECH Gaithallah : Effets des bêta glucanes sur la différenciation et la caractérisation phénotypique des chondrocytes – co-direction : LESPESSAILLES Eric/DANIELLOU Richard (I3MTO/ICOA)

LE GAC Anne-Laure : Méthylation de l'ADN chez le peuplier : variabilité génétique et plasticité phénotypique – co-direction : MAURY/BRIGNOLAS Franck (L.B.L.G.C.)

LEDRU Hélène : Synthèse chimique ou chimioenzymatique d'oligosaccharides de la zone de liaison de protéoglycanes - direction : LOPIN-BON Chrystel (I.C.O.A.)

MALIKIDOGO Kyangwi Patrick : Développement de sondes IRM et TEP/TEMP pour la détection quantitative du Zn(II) et du Cu(II) - direction : JAKAB TOTH Eva (C.B.M.)

MARKULIN Lucija : Les voies de synthèse des lignanes chez les linacées : quels gènes et quelles protéines pour quels lignanes ? - direction : Laine Eric (L.B.L.G.C.)

MICHAUDEL Chloé* : Inflammation pulmonaire en réponse à l'ozone et polluants. Mécanismes et cibles thérapeutiques – co-direction : RYFFEL Bernhard/TOGBE Dieudonné (I.N.E.M.)

MONGIS Aline : Marquage par ligation bio-orthogonale de cellules tumorales in vitro et in vivo - direction : PILLER Véronique (C.B.M.)

PEYROT Cédric : Synthèse chimio-enzymatique de glycolipides innovants pour la formulation et la vectorisation de principes bioactifs en cosmétique - direction : DANIELLOU Richard/LEMIEGRE (I.C.O.A.)

PINEAU Xavier : Rôle des auxiliaires naturels, de la compétition intraspécifique et de la résistance des arbres dans l'extinction des pullulations du Scolyte sténographe *Ips sexdentatus* - direction : LIEUTIER/JACTEL (L.B.L.G.C.)

PLACE Matthieu : Méthodologie de synthèse en séries hétéro-aromatiques du type imido-oxazole ou oxadiazole et applications à l'obtention d'inhibiteurs de kinases impliquées dans les processus neurodégénératifs - direction : ROUTHIER Sylvain (I.C.O.A.)

REVERCHON Flora* : Mécanismes de la neuroinflammation impliqués dans le développement de la malaria cérébrale : rôle de la voie de l'interleukine-33 – co-direction : QUENIAUX Valérie/RYFFEL Bernhard (I.N.E.M.)

RIEUX Charlotte : Etude des ADN glycosylases de la superfamille des Fpg/Nei par modélisation moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les stratégies anti-cancer - direction : GARNIER Norbert (C.B.M.)

SERRANO Amandine* : Expression de galig, gène inducteur de la mort cellulaire, dans des cellules normales et pathogènes - direction : LEGRAND Alain (C.B.M.)

• Université de Tours

ALFAIA Caroline : Mise en place prénatale des cellules à kisspeptine du noyau arqué chez la souris : Effet du sexe et de l'oestradiol - Direction : Franceschini Isabelle (INRA-PRC)

BASTIE Colette : Microenvironnement des cellules souches hématopoïétiques en conditions oxydatives contrôlées - Direction : Bonnin Florence (GICC)

BAUDOIN Guillaume : Mode de colonisation et dynamique de propagation d'un termite américain à Paris - Direction : Bagnères Anne-Geneviève (IRBI)

BEAUCLERCQ Stéphane : Recherche de marqueurs biologiques de la qualité des viandes chez le poulet - Direction : Berri Cécile (INRA-URA)

BENOIST Lauriane : Rôle du récepteur purinergique P2Y11 dans la modulation des lésions d'ischémie/Reperfusion myocardique - Direction : Babuty Dominique (CDG)

BERTHAULT Camille : Etude des mécanismes menant à l'atrophie des organes lymphoïdes primaires dans le cadre de l'infection précoce par le virus de la maladie de Marek chez la poule - Direction : Denesvre Caroline (INRA-ISP)

BIGOT Diane : Biodiversité et évolution des virus présents dans les métagénomés animaux - Direction : Herniou Elisabeth (IRBI)

BOURNAZEL Marion : Effet des coproduits riches en fibres alimentaires sur l'utilisation digestive et métabolique des minéraux chez le porc et le poulet - Direction : Ducloux Michel (INRA-URA)

BRACHET Guillaume : Déterminants moléculaires de la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques - Direction : Gouilleux Valérie (GICC)

BROSSETTE Lou* : Interactions sociales et stratégies de fondation chez deux termites européens invasif et natif - Direction : Bagnères Anne-Geneviève (IRBI)

BUTRUILLIE Lucile : La neurogenèse hypothalamique adulte : Sensibilité à la photopériode, devenir des neuroblastes et rôle dans la fonction de reproduction - Direction : Migaud Martine (INRA-PRC)

CHARPENTIER Judith : Processus cérébraux impliqués dans la perception des changements émotionnels dans l'autisme - Direction : Gomot Marie (Inserm U930)

CHASLES Manon : Induction d'une maturation sexuelle précoce chez la chevrete par une exposition prépubertaire au mâle - Direction : Keller Matthieu (INRA-PRC)

CULIG Luka : Effets de l'augmentation de la neurogénèse adulte dans un modèle murin écologique de dépression - Direction : Belzung Catherine Inserm U930

DA SILVA Mylène : Les liquides amniotique et allantoïque de l'oeuf de poule : caractérisation et rôles dans la protection de l'embryon au cours du développement - Direction : Réhault-Godbert Sophie (INRA-URA)

DAKIK Hassan : Caractérisation des NADPH oxydases et effet de leur inhibition dans les leucémies aigues myéloïdes - Direction : Mazurier Frédéric (GICC)

DAVID Sarah-Anne* : Impact de l'acclimatation embryonnaire à la chaleur sur des modifications post-traductionnelles des histones chez le poulet - Direction : Collin Anne (INRA-URA)

DEFOSSE Tatiana : Développement d'outils moléculaires standardisés pour les espèces levuriformes du clade CTG - Direction : Guivarc'h Nathalie (BBV)

ELIA Marta : Relation Hôte-Parasite : communication chimique et interception de signaux de reconnaissance chez les guêpes Polistes - Direction : Bagnères Anne-Geneviève (IRBI)

FERTE Marion* : Virus host interactome du polyomavirus à cellules de Merkel - Direction : Touzé Antoine (INRA-ISP)

FOURBON Yann : Régulation de la migration des cellules cancéreuses coliques HCT-116 par la sous-unité a1D et du canal SK3 par la voie AMPc-PKA - Direction : Vandier Christophe (Inserm U1069)

GATAULT Philippe : Polymorphisme génétique et survie du glaucome - Direction : Baron Christophe (CDG)

GAUTHIER Jérémy : Génomique de l'adaptation des guêpes parasitoïdes du genre *Cotesia*. Rôle du bracovirus - Direction : Drezen Jean-Michel (IRBI)

GRIMAUD Elisabeth : Effets de programmes de stimulation cognitive par les activités de loisir sur les fonctions cognitives et la santé psychologique chez l'adulte âgé - Direction : Taconnat Laurence (VIME-CERCA)

GUINEBRETIERE Maryse : Comment aménager les cages de poules pondeuses afin d'enrichir leur comportement, tout en préservant les performances zootechniques et l'hygiène de la cage. Etude focalisée sur la taille de groupe et les solutions pour aménager l'aire de grattage et le nid - Direction : Arnould Cécile (INRA-PRC)

LAMY Julie : Régulation du fluide tubaire et des interactions spermatozoïdes-oviducte chez le bovin - Direction : Mermillod Pascal (INRA-PRC)

LEGER Elodie : Interprétation des pronoms clitiques objets chez les enfants avec TSA et chez les enfants avec TSL. Etude comparative en suivi du regard - Direction : Prévost Philippe (Inserm U930)

LEMAIRE Mathieu : Particularités des réponses émotionnelles dans le trouble bipolaire et chez l'adulte avec autisme - Direction : El Hage Wissam (Inserm U930)

LION Adrien : Étude de la réponse immunitaire innée induite par les virus de la grippe aviaire dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de poulets - Direction : Quéré Pascale (INRA-ISP)

MAGNEN Melia : Etude de l'implication des kallitréines tissulaires dans la pathogénèse grippale - Direction : Courty Yves (Inserm U1100)

MARTIN Camille* : Stratégies innovantes de bioconjugaison pour des applications en thérapie ciblée et en imagerie - Direction : Viaud-Massuard Marie-Claude (GICC)

MENANT Ophélie : Description de l'organisation anatomique de la substance grise périaqueducule chez la brebis adulte - Une région cérébrale impliquée dans les émotions - Direction Chailou - Sagon Elodie (INRA-PRC)

MORGAND Marion : Contribution à la recherche d'une stratégie d'immunisation visant à induire une réponse anti-VIH-1 largement neutralisante - Direction : Barin Francis (Inserm U966)

MOULIN Pauline : Caractérisation du transporteur de zinc Adc/Lmb de *Streptococcus agalactiae* - Direction : Mereghetti Laurent (INRA-ISP)

MUHREZ Kienana : La métabolomique urinaire permet-elle d'identifier des biomarqueurs visant à optimiser l'utilisation des médicaments anticancéreux ? - Direction : Barin Chantal (CDG)

N'GUESSAN Deto : Conception, synthèse, caractérisation et évaluation des activités anthelminthiques de nouvelles molécules à support imidazo (1,2-a) pyridine - Direction : Allouchi Hassan (INRA-ISP)

NICOLAS Fadi : La sécurité alimentaire des aliments par l'approche systémique, vers une gestion globale et intégrée : cas du Liban - Direction : Chevrier Claude (IRBI)

OSEIKRIA Mouhamad : Effets et mécanismes d'action d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés n-3 sur la qualité ovocytaire, dans le contexte de la production d'embryons chez les vaches laitières - Direction : Uzbekova Svetlana (INRA-PRC)

QUENTA HERRERA Estefania : Structure multi-échelles de la biodiversité aquatique d'écosystèmes alpins sous l'influence du changement climatique - Direction : Casas Jérôme (IRBI)

REMINIAC François : Aérosolthérapie et dispositifs de haut débit nasal humidifié - Direction : Ehrmann Stephan (Inserm U1100)

RIOU Cindy : Interaction des spermatozoïdes avec l'épithélium du tractus génital femelle : réservoirs spermatisques, protéomique, et fertilité - Direction : Gérard Nadine (INRA-PRC)

SANCHEZ Christelle : Adaptation aux températures extrêmes et plasticité phénotypique chez une fourmi thermophile - Direction : Boulay Raphael (INRA-PRC)

STEINMANN Thomas : Métrologie optique en dynamique des fluides appliquées à l'écologie physique des insectes - Direction : Casas Jérôme (IRBI)

TANGPONG Pakorn : Development of fluorinated radiopharmaceuticals to explore alzheimer's disease by pet - Direction : Guilleateau Denis (Inserm U930)

TREFFIER Aurélie : Le traductome induit par le récepteur FSH et l'implication des β -arrestines dans le contrôle de la traduction des ARNm 5' TOP - Direction : Crépieux Pascale (INRA-PRC)

UNG Devina : Récepteurs synaptiques et troubles du neuro-développement : Approches translationnelles pour la caractérisation fonctionnelle des gènes PTCHD1 et GRID1 - Direction : Laumonier Frédéric (Inserm U930)

YOSEF Nufar : Sémantique lexicale et profils langagiers d'enfants avec autisme de langue hébraïque - Direction : Tuller Laurice (Inserm U930)

ZHANG Hui : Manipulation des végétaux par les organismes endophytes : dialogue chimique et moléculaire entre les insectes manipulateurs de plantes et leurs plantes hôtes - Direction : Giron David (IRBI)

* Primés en 2014, * Primés en 2015, * Primés en 2016

**31^e COLLOQUE DE
BIOTECHNOCENTRE,
11-12 OCTOBRE 2018,
SEILLAC, LOIR-ET-CHER**



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

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

L'Association a pour objectifs de :

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

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

Inscription au 31^e colloque de Biotechnocentre

(11-12 Octobre 2018, Seillac, Loir-et-Cher)

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

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle :

Tél : courriel :

Veillez trouver ci-joints mes frais d'inscription au 31^e colloque de Biotechnocentre :

■ **190 € membres actifs** (chercheurs, enseignants, industriels)

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

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre (Ce prix inclut l'adhésion à l'Association)

Signature du demandeur :



Nathalie RICHE, Secrétariat de l'association Biotechnocentre

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

Email : nathalie.riche@univ-tours.fr



31^e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

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



Thierry Moreau
PHOTOGRAPHIES

11-12 Octobre 2018

Seillac (Loir et Cher)

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



www.regioncentre-valde Loire.fr