N° 71

LETTRE D'INFORMATION / Octobre 2019

Les Biosciences En Région Centre-Val de Loire

BIO TECHNO CENTRE

- **Éditorial du Président**
- **Programme du 32e colloque**
- **Spécificités régionales et actualités de Biotechnocentre**
  - 4e journée thématique de Biotechnocentre « Je suis un écosystème : le microbiote dans tous ses états »
  - Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2019
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - « Nutrition, croissance et cancer » (N2C), Inserm UMR 1069, Université de Tours
  - « Écosystèmes Forestiers" (EFNO), Unité de recherche Irstea, Nogent / Vernisson
- **Biotechnologies en Région**
  - Greenpharma, une entreprise dédiée à l'innovation dans les sciences du vivant
- **Liste des thèses soutenues en 2018**
- **Brèves biotechnologiques**
  - Trisomie 21, une avancée scientifique qui nourrit de nouveaux espoirs thérapeutiques
  - Le collagène de méduse pour la médecine régénérative ?
  - L'ADN de pépins de raisin de l'époque romaine révèle des parentés inattendues avec des cépages modernes
  - Plastique en mer, les solutions sont à terre
  - Bio impressions volumétriques complexes de tissus vivants en seulement quelques secondes
  - Chimex fête ses 80 ans

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Frédéric Archaux ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédetti ; Philippe Bernard ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Agnès Delmas ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Francis Gauthier ; Nathalie Guivarc'h ; Denis Marchand ; Fabienne Margot ; Michel Monsigny ; Aurélien Montagu ; Thierry Moreau ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Catherine Taragnat ; Christophe Vandier ; Marie-Claude Viaud-Massuard .

Président : Christian Andres - Responsable éditorial : Bertrand Castaing
Secrétariat : Nathalie Riche

Région Centre-Val de Loire

Chères collègues, chers collègues,

Notre association a bénéficié du soutien de la Région Centre-Val de Loire dans le cadre du deuxième appel d'offre « Réseaux thématiques de Recherche ». Ce soutien va nous permettre de poursuivre durant quatre années les activités qui sont maintenant classiques de Biotechnocentre : la journée thématique en juin et le colloque en octobre. Ces manifestations sont aussi les vôtres et nous vous encourageons à nous contacter pour nous suggérer des améliorations ou des évolutions. Dans cette nouvelle mouture de notre plan d'actions, nous proposons de soutenir des mobilités de courte durée (de l'ordre de trois semaines) de doctorants dans des équipes européennes, ceci afin de permettre de créer dès les années de thèse des relations avec des équipes européennes, et espérer ainsi nouer des liens propices à l'émergence de projets européens. Nous communiquerons prochainement pour préciser les modalités de cette action. « Le nerf de la guerre c'est l'argent » mais rien ne va sans l'implication des personnes, et je tiens à remercier l'ensemble des membres bénévoles du conseil d'administration de notre association ainsi que Nathalie Riche, notre secrétaire, qui s'impliquent tout au long de l'année pour le bon fonctionnement de nos événements. Le 32è colloque Biotechnocentre sera plus international que jamais avec des conférenciers venus des quatre coins du globe : USA, Japon, Cuba. Nous testerons aussi pour la première fois une formule des exposés « pitchs » pour nos doctorants : 90 secondes d'exposé oral en salle pour introduire un poster, qui sera par ailleurs présenté sous forme classique d'affiche. Ce terme de pitch, issu du langage commercial et qui s'apparente donc à la harangue que doit faire le vendeur pour valoriser son produit, s'est maintenant répandu dans les congrès et sera sans doute un mode de communication scientifique habituel dans très peu de temps. Nous avons l'impression que la science évolue de plus en plus rapidement et est de plus en plus riche. Cela est sûrement vrai en partie (mais a déjà été souligné à d'autres époques…) et le phénomène est décuplé par le fantastique moyen de communication qu'est internet. Mais il ne faut pas perdre de vue le « noyau dur » de nos métiers : l'observation, l'expérience et le sens critique. Cela nous sera rappelé entre autres par la conférence de Konrad Hinsen. Sachons utiliser les nouveaux outils pour valoriser et diffuser le « dur » de notre métier, et tentons de ne pas nous perdre dans cette accélération apparente et continue qui peut donner le vertige !

Je vous souhaite un très bon colloque 2019 !

Christian Andres
Président Biotechnocentre

Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 32e Colloque de Biotechnocentre

Domaine de Seillac

JEUDI 10 Octobre 2019

8h30	Accueil des participants
9h00 - 9h15	OUVERTURE DU COLLOQUE- Session académique Christian ANDRES, *Président de Biotechnocentre* Présidents ou Vice-présidents *des Universités d'Orléans et de Tours* Anne BESNIER, *Vice-Présidente déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche du Conseil Régional Centre-Val de Loir*
SESSION 1 9h15 - 10h00	Marie-Abele BIND, *Harvard University, USA* Les effets de l'ozone sur notre épigénome
SESSION 2 10h 00 - 10h 15	Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : *Sébastien Roger et Isabelle Virlogeux-Payant* Filière A : CHAZEIRAT Thibault, *CEPR, Inserm U II00, Equipe 2, Université de Tours* GAG storage disorder: the harmful impact of HS in cysteine cathepsin activity
10h 15 - 10h 30	Filière B : COCHARD Jade, *MAVIVH, Inserm U1259, Université de Tours* Development of a physiologically relevant cell culture model based on hypoxia for the study of the HCV life cycle
10h 30 - 10h 45	Filière C : ABBOUD Skander, *CBM, UPR4301 CNRS, Equipe AMV, Université d'Orléans* Développement de bras enzymo-labiles pour la synthèse totale de protéines par ligations chimiques sur support solide
10h 45 - 11h 00	Session Pitchs (7 pitchs 1 min 30)
11h00 - 11h30	PAUSE-CAFE
SESSION 3 11h30 - 12h00	Philippe BERNARD, *Kinnov Therapeutics, Orléans, France.* KT110, un candidat médicament contre les addictions : Du concept scientifique à la concrétisation industrielle.
12h00 - 14h00	PHOTO DU GROUPE & REPAS
SESSION 4 14h00 - 14h45	Philippe PINTON, *INRA-TOXALIM, UMR 1331, Toulouse, France* Les mycotoxines, des contaminants alimentaires naturels
SESSION 5 14h45 - 15h00	Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : *Franck Suzenet et Emilie Allard-Vannier* Filière D : FIGON Florent, *IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours* Identification de la xanthommatine non cyclisée, un intermédiaire clé de la biosynthèse pigmentaire des ommochromes chez les invertébrés
15h00 - 15h15	Filière A : LENGA Woodys, *CEPR, Inserm U II00, Equipe 2, Université de Tours* Le TFPI-2, tissue factor pathway inhibitor-2, regule les fonctions de la kallicréine 5 dans les pathologies pulmonaires
15h15 - 15h30	Filière C : HOUCHAT Jean-Noël, *LBLGC, UPRES EA 1207 / USC INRA 1328, Université d'Orléans* Régulation intracellulaire de deux récepteurs nicotiniques neuronaux de blatte par la calmoduline
15h30 - 15h45	Session Pitchs (6 pitchs 1 min 30)
15h45 - 16h15	ASSEMBLEE GENERALE
16h15 - 16h30	PAUSE-CAFE
SESSION 6 16h30 - 17h00	Vincent COURDAVAULT, *BBA, EA2106, Tours, France* Alcaloïdes anticancéreux : les ultimes secrets de la pervenche de Madagascar
17h00 - 17h45	Dagmar GARCIA RIVERA, *Finlay Vaccine Institute, La Habana, Cuba.* Cuban experience in vaccines development
SESSION 7 17h45 - 18h00	Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Session Pitchs (6 pitchs 1 min 30)
18h00 - 19h45	SESSION POSTER
19h45 - 20h00	APERITIF
20h00	REPAS & SOIREE BIOTECHNOCENTRE

Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 32e Colloque de Biotechnocentre

Domaine de Seillac

VENDREDI 11 Octobre 2019

SESSION 8

9h00 -09h45 — **Konrad HINSEN**, *CBM, UPR4301 CNRS, Orléans, Synchrotron SOLEIL, Saclay, France*
Expérience, statistique, calcul : la trinité de la reproductibilité scientifique

9h 45 -10h 30 — **Gilles LAVERNY**, *IGBMC , Inserm U1258, Illkirch, France*
Signalisation médiée par la vitamine D et maladies rares

10h 30-11h 00 — **PAUSE-CAFE**

SESSION 9

Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : *Florian Guillou et Christelle Suppo*

11h 00 - 11h 15 — Filière B : **LAMASSIAUDE Nicolas**, *ISP, UMR INRA, Université de Tours*
Effets des lactones macrocycliques sur les canaux chlorure glutamate-dépendant du nématode parasite du cheval Parascaris sp.

11h 15 - 11h 30 — Filière E : **OYALLON Bruno**, *GICC, EA 7501/ERL 7001 LNOx-CNRS, Université de Tours*
DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF QUINOXALINE-2-CARBOXYLIC ACID ANALOGUES AS POTENT PIM-1 KINASE INHIBITORS

11h 30 - 11h 45 — Filière C : **SOKLOU Kossi**, *ICOA, UMR7311 CNRS, Université d'Orléans*
Méthodologie de synthèse d'hétérospirosycles pour la diversité moléculaire et la chimie médicinale

SESSION 10

Présentations des plateformes de spectrométrie de masse de la Région CVDL

11h 45 - 12h 15 — **Martine CADENE** *(CBM, UPR 4301 CNRS, Orléans)* **et Valérie LABAS** *(Plateforme CIRE, INRA, Nouzilly)*

12h 15 - 14h 00 — **REPAS**

SESSION 8

14h 00 - 14h 05 — **Présentation de l'Association des doctorants ADOCT**

14h 05 - 14h 35 — **Christophe HANO**, *LBLGC, UPRES EA 1207 / USC INRA 1328, Université d'Orléans, Orléans, France*
Projet région MariLine : Valorisation de la biodiversité structurale issue de populations sauvages et cultivées de Chardon Marie pour des applications Cosmétiques

14h 35 - 15h 20 — **Grégory GUIRIMAND**, *LE STUDIUM RESEARCH FELLOW / ARD 2020 - BIOMÉDICAMENTS Programme et Université de Kobe, Japon & BBA, EA2106, Tours, France*
Combined cell-surface display technology and metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for xylitol production and nanofibrillation of lignocellulosic biomass

15h 20 - 16h 05 — **Jean-Pierre SIMORRE**, *Institut de Biologie Structurale, CEA-CNRS-Université de Grenoble, France*
Interactions moléculaires avec la paroi cellulaire bactérienne

16h15 — **REMISE DES PRIX & CLOTURE**

5e journée thématique de Biotechnocentre « Je suis un écosystème : le microbiote dans tous ses états »

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

La 5e journée thématique intitulée « **Je suis un écosystème : le microbiote dans tous ses états** » s'est déroulée au Château de Beaulieu le 28 juin de cette année. Christian Andres, Président de Biotechnocentre, a accueilli à 8h50 les 80 participants, chercheurs, enseignants chercheurs, techniciens, universitaires ou industriels, doctorants et étudiants.

En guise d'introduction à cette journée, ***Hugo Roume*** (MetaGenopolis, INRA, Jouy-en-Josas, 78) a synthétisé sous forme de diagrammes des espèces bactériennes les recherches de son équipe sur tous les aspects du microbiote. Il est loin le temps où l'on présentait quelques bactéries isolées du microbiote. Les différentes populations de bactéries constituant le microbiote changent selon l'alimentation et la physiologie. A noter qu'entre végétarien et omnivore ce sont les fibres qui modifient le plus la flore, et que la flore du nouveau-né humain est d'origine vaginale, puis le microbiote change à l'adolescence, la grossesse, la vieillesse et ce en fonction du régime alimentaire, de l'état de santé et le séjour de longue durée en institution médicalisée. Dans un tout autre registre, ***Clémentine Picolo*** (TargEDys, Longjumeau, 91) a exposé comment l'entreprise TargEDys a pu proposer et breveter l'utilisation d'un probiotique pour lutter contre l'obésité. Cette application découle directement de recherches fondamentales conduites par le laboratoire ADEN (INSRM UMR1073, CHU, Rouen) ayant montré qu'une protéine surproduite par la bactérie *Hafnia alvei* abondante dans le microbiote d'anorexiques peut perturber l'axe microbiome-intestin-cerveau dans la régulation de l'appétit. Grâce à une forte homologie de séquence, cette protéine mime l'effet de l'hormone de la satiété alpha-MSH. C'est sur la relation inverse entre IMC et entérobactéries que TargEDys commercialise maintenant ce probiotique pour lutter contre l'obésité. ***Erwan Werner*** (Technologie Servier, Orléans) nous a présenté un vaste panorama de ce que pourrait être dans l'avenir

l'utilisation du microbiote en santé humaine.

Anne-Marie Delort (ICCF, UMR 6296, CNRS, Université de Clermont-Auverge, 63) a utilisé très judicieusement sa situation géographique unique à l'Observatoire du Puy de Dôme. Elle a en effet récolté 10000 à 100000 bactéries des nuages collectés sous forme de liquide, dont des *Pseudomonas* qui peuvent se multiplient à 17°C dans ce milieu. Ces bactéries pourraient donc modifier la composition des nuages et constituer par ailleurs une autre voie de photochimie. ***Christine Leterrier*** (CNRS Université de Tours, Nouzilly) a présenté des résultats illustrant l'axe microbiote-intestin-cerveau en utilisant des cailles japonaises axéniques. Les cailleteaux qui avaient reçu la flore digestive de cailles stressées avaient une réactivité émotionnelle plus élevée et voyaient leurs performances de mémoire spatiale et indicée dégradées, par rapport aux cailles témoins ayant reçu une flore d'animal non stressé.

Instantanés de la journée

Jamila Faivre (INSERM U1193, Université Paris Sud, Villejuif) a présenté un exemple de ciblage de la flore digestive pour soigner différentes pathologies, locale ou systémique, inflammatoire, métabolique ou tumorale en partant de l'hypothèse que cette flore libère de nombreux facteurs encore inconnus qui peuvent se révéler être des agents thérapeutiques. On connaît déjà des facteurs innés, tels que l'AMP (antimicrobial Protein) , TLR4, IL4, IL6, IFNγ, etc. La conférencière nous a donné un exemple de modulation du microbiote intestinal induite par le pouvoir antioxydant d'une lectine de type C. Ainsi déclencher un stress oxydatif permettrait de cibler les cibles mucosales. ***Isabelle Couillin*** (INEM, CNRS, Université d'Orléans) a apporté son lot de mécanismes sur l'inflammation chronique lors de bronchopneumopathie chronique obstructive en impliquant la flore digestive. L'afflux de polynucléaires neutrophiles est un mauvais pronostic. Cet afflux serait sous le contrôle du senseur cytosolique « NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 6 » (NLRP6e) qui en retour contrôle la chimiokine CXCL5. Ce qui est étonnant c'est que le transfert de flore intestinale de souris déficiente en NLRP6 réduit l'intensité de l'inflammation déclenchée par la fumée de cigarettes. ***Philippe Velge*** (ISP, INRA, Université de Tours, Nouzilly), un spécialiste renommé de la salmonellose des poules grâce à des installations expérimentales permettant de contrôler le microbiote environnant et celui des caeca, a captivé notre attention tel un détective avec son enquête, jusqu'à nous prouver que la différence entre poulets grands disséminateurs de salmonelles et ceux qui en disséminent peu résidait vraisemblablement très en amont dans leur flore intestinale : les « peu disséminateurs » hébergeant une flore de barrière qui malgré tout pouvait être levée par une excrétion massive des salmonelles à partir des grands disséminateurs. ***Richard Martin*** (Mercurialis Biotech, Rochecorbon) s'est spécialisé dans la flore cutanée soulignant son extrême diversité, supérieure à celle de l'intestin, et propre à chaque individu. Vivant en communauté sur la peau, certaines bactéries échangent entre elles et se voient même être sous l'autorité d'un « chef de village ». Toutes ces données ont permis à l'auteur de développer des produits spécifiques pour certaines affections cutanées. ***Evert Van Schaik*** (Genosol, INRA) a présenté les fonctions de l'écosystème du sol sur des extraits standardisés d'ADN en les analysant par technologie « code barre ». Devant cette avalanche de données, le défi est de trouver la réponse appropriée aux différentes fonctions du sol : trois exemples ont été fournis au cours de l'exposé.

Les nombreuses questions et échanges au cours de cette journée ont montré l'intérêt du public présent pour cette thématique très large, ouvrant des perspectives allant de la compréhension du climat jusqu'à la modulation ou la thérapeutique de maladies chroniques fréquentes de l'espèce humaine.

Biotechnocentre remercie l'ensemble des personnes ayant permis l'organisation de cette journée et, tout particulièrement, les conférencières et conférenciers qui ont accepté de l'animer. Cette journée **accessible gratuitement** a été rendue possible par un financement de la Région Centre-Val de Loire que nous remercions vivement.

Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2019 (APR IR 2019)

L'Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional 2019 (APR IR 2019) a été lancé en octobre 2018 et clôturé le 10 décembre 2018.

Cette campagne d'appel à projets au titre de l'année 2019 concernait uniquement les thématiques de recherche « d'intérêt régional ». La liste de ces thématiques figurait en annexe du cahier des charges.

L'appel à projets a été lancé selon 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 a été présélectionné après analyse au regard de leur intérêt et de leur articulation avec les politiques régionales.
- Ces projets présélectionnés ont été complétés par leurs porteurs respectifs et adressés à des experts scientifiques extérieurs à la région pour la seconde étape de sélection.

Seuls les projets ayant fait l'objet d'une expertise scientifique favorable ont été retenus de façon définitive pour bénéficier d'un financement de la Région.

À l'issue de cet Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional, 98 projets (formulaires simplifiés) ont été reçus. Après la première phase d'analyse, 26 projets ont été présélectionnés.

La commission permanente de juillet 2019 a voté une subvention pour 24 projets ce qui représente un montant total de : 4 709 000 €. Sur ces 24 projets, 6 sont sur la thématique « Sciences du vivant » et ont été soutenus pour un montant total de : 1 211 000 €.

Catherine Dagorn-Scaviner

Acronyme	Titre du projet	Porteur	Unité de recherche	Etablissement bénéficiaire	Partenaires non-académiques	Durée (mois)	Coût complet du projet (K€ HT)	Subvention attribuée en K€
Acti-LIN	Nouvelle génération d'actif végétal via technologie verte et inédite à partir de coproduits du lin	Christophe HANO	Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC)	UORLEANS	*Alban Muller International (28) *Graine de Lin (28) *Chambre d'Agriculture d'Eure-et-Loir	36	410	210
BioSynNAC	Biosynthèse de produits naturels bio-actifs	Isabelle GILLAIZEAU	Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) (UMR Univ Orléans-CNRS)	UORLEANS	*Orgapharm Groupe Axyntis (45)	36	345	202
CanalEx	Canaux ioniques et exosomes dérivés des cellules cancéreuses	Sébastien ROGER	Transplantation, Immunologie et Inflammation (T2I)	UTOURS	*GreenPharma (45)	36	554	200
GlycoVac	Impact de la glycosylation sur l'immunogénicité d'un candidat vaccin contre le virus de l'hépatite C	Élodie BEAUMONT	Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIH) (UMR Univ Tours-Inserm)	UTOURS	Virocovax	24	387	194
INTACT	Pharmacologie réverse à l'aide d'anticorps intracellulaires anti-RFSH actif	Pascale CREPIEUX	Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC) (UMR INRA-CNRS-Univ Tours)	INRA	MacSAF (37)	36	532	200
NOVANTINH	Développement d'anticorps thérapeutiques inhalés pour le traitement d'infections respiratoires	Nathalie HEUZE-VOURC'H	Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR) (UMR Univ Tours-Inserm)	UTOURS	*BIOTEM (38) *BIO3 (37) *Cynbiose Respiratory (37)	36	305	205

Trois questions à Arlette Richaud, chercheur « Le Studium »

• Who are you? What is your background ?

My name is Arlette Richaud fellow by LeStudium Foundation. I was born in Mexico City were I studied Chemistry (2010), and the PhD in Chemistry (2010). Since 2012, I have been full professor at the Metropolitan Autonomous University teaching chemistry. There, I also perform my research interest about chemical reactivity theories and spectroscopy tools for the design, synthesis and characterization of antioxidant compounds, against oxidative stress related illness. I´ve participated and organized several science dissemination events and, since 2013, I become founder and organizer of the nuclear magnetic resonance (NMR) symposia in Mexico. The relevance of my research topic allowed me to have collaborations with Mexican and international researchers (Canada, Spain, France, and recently Japan). I have done some research stays in Mexico as well as in the Valladolid University in Spain; I was invited professor at the Donostia International Physics Center (DIPC) and in the Basque Country University.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

• What is the purpose of your visit in the Center-Val de Loire region ?

I always dreamed to come to France and to collaborate with the renamed NMR experts working here. Fortunately, LeStudium foundation and Dr. Pierre Florian from CNRS in the Center-Val de Loire region, supported my proposal to come as a research fellow. Now, I can perform - in one of the world wide well recognized research laboratories- my scientific interest about the development of a new strategy to improve the design of antioxidant drugs. This topic is of great relevance because of each year, more and more diseases are related to the oxidative stress condition, which is an unbalance on the concentration of reactive oxygen species (ROS) produced in the organism. No matter that our body counts with antioxidants molecules, aging and the exposition to more and novel sources of ROS produces ROS unbalance. By the other hand, it is known that the drug design is not an easy issue, and that the commercial availability of new drugs could take 7 or 10 year at least -depending of countries policies. So, in order to reduce the waiting time of a lot of parameters to be used in complex mathematical models to test a still big number of compounds that could be unsuccessful, we propose that spectroscopic and theoretical work, could be non destructive and done in short periods with a reliable result, will improve the antioxidant drug design. This study starts with synthetized small representative model compounds prepared, taking into account the structure of the copper-zinc superoxide dismutase, the first endogenous antioxidant barrier. The next step is the structural elucidation of the

Cemhti

compounds by analytical and spectroscopic techniques. Is in this time where the expertise of the NMR group of the CEMHTI-CNRS plays an important role, due to the complexity to obtain reliable results in short time of very complex systems -like those we work with-. Finally theoretical calculations based on the structural information and the NMR experiments will be correlated in order to obtain activity-structure relationships of the more representative fragments of each molecule, and to predict the interactions that could perform in biological media. Then, the joint applications of experimental and theoretical work, and the expertise guide of Dr. Pierre Florian for the spectroscopic studies, are key to achieve this goal.

• Which kind of last-lasting relations do you envisage with our region ?

Been the Center-Val de Loire and Orleans, the world wide capital of cosmetics, and because of the importance of the solid state NMR (ssNMR) in several scientific areas; this collaboration will reinforce the academical and research relationships between my research group, the mexican NMR community and the researchers of Centre-Val de Loire. We will be working to hold up the mobility that it is planed to support the formation of our future ssNMR experts. This effort will be achived, thanks to the participation of NMR experts of the Centre-Val de Loire, as Dr. Florian, whom actually is part of the scientific committee of the mexican NMR Symposia. This relationship certainly will be a long lasting relation because the Mexican NMR community (students, academic , industrial and governmental staff), is really interested in the development and novel applications of the ssNMR in different areas for whom, some of them the researchers of the CEMHTI-CNRS at Orléans have a lot of experience, i.e. an actual wide world problem : the energy storage.

Propos recueillis par AM

Arlette RICHAUD

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies

Conditions Extrêmes et Matériaux : Haute Température et Irradiation

(CEMHTI) - UPR3079 CNRS,

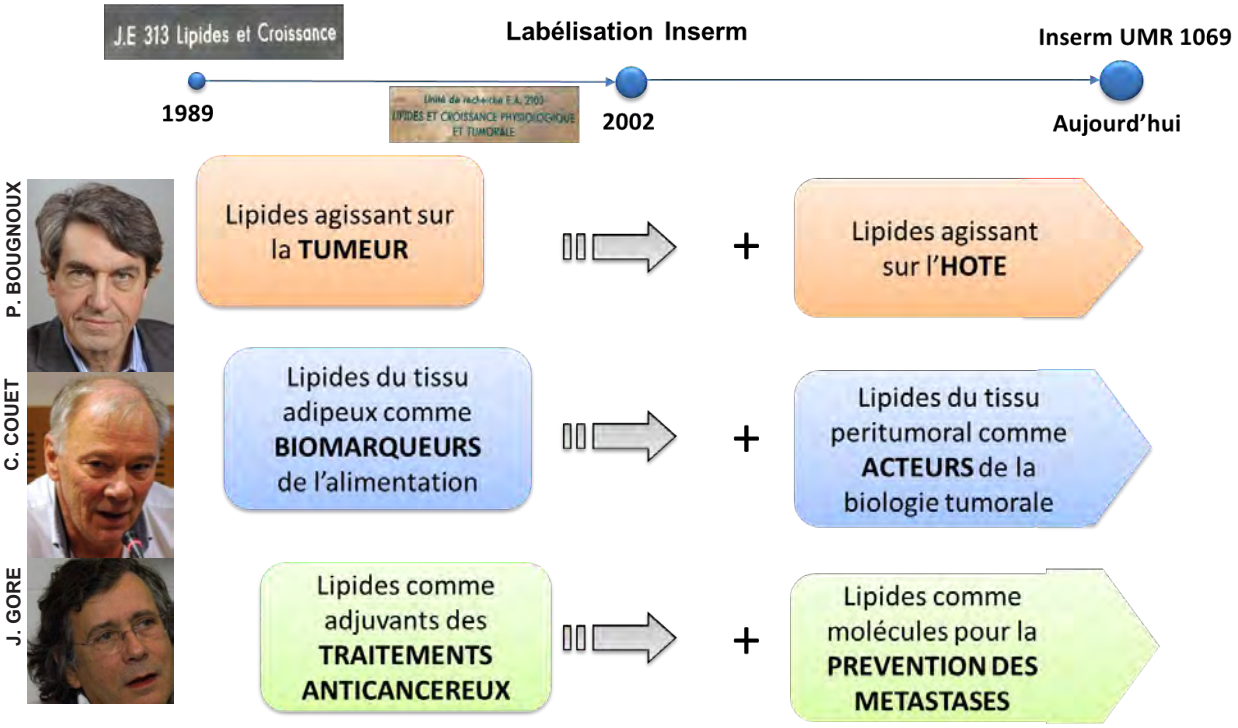
CS 90055
1D avenue de la Recherche Scientifique, 45071 Orléans Cedex 2

« Nutrition, croissance et cancer » (N2C), Inserm UMR 1069, Université de Tours

En 1989 ***Philippe Bougnoux, Jacques Goré*** *et* ***Charles Couet*** *créent la jeune équipe « Lipides et Croissance » qui, après avoir été reconduite en tant qu'équipe « Lipides et Croissance Physiologique et Tumorale » deviendra l'Unité labélisée Inserm «* ***Nutrition, Croissance & Cancer*** *» en 2002. Actuellement, notre Unité UMR 1069 « Nutrition, Croissance et Cancer » (N2C) (Inserm/Université de Tours) est une monoéquipe multidisciplinaire dirigée par le Pr Christophe Vandier (directeur) et le Pr Gaëlle Fromont (directrice adjointe). Elle compte à ce jour 48 membres dont 29 permanents (enseignants chercheurs, praticiens hospitaliers, personnels administratifs et techniques), 9 contractuels et 9 doctorants.*

L'Unité Inserm UMR 1069 associe des expertises complémentaires, des ressources et des compétences en Oncologie Clinique, Nutrition Clinique et en Physiologie, Biologie et Biochimie Expérimentale, lui permettant d'effectuer une recherche translationnelle :

- *Allant des patients au laboratoire et du laboratoire aux patients, avec un matériel biologique riche et annoté cliniquement.*
- *Allant de la composition lipidique des tissus aux mécanismes d'action des lipides identifiés.*
- *Utilisant des lipides d'origine alimentaire ou de synthèse comme modificateurs de la réponse thérapeutique.*



Le projet de notre Unité se situe à l'intersection des domaines de la nutrition et du cancer, avec le concept que la maladie cancéreuse est influencée par des interactions entre l'hôte et la tumeur. Il est focalisé sur l'analyse des lipides stockés dans le tissu adipeux de l'hôte (issus de l'alimentation ou de la synthèse endogène), dans la tumeur ou d'autres organes à distance. Certains de ces lipides « endogènes », ainsi que des lipides de synthèse sont susceptibles de limiter la progression tumorale, d'augmenter la réponse aux traitements anticancéreux ou de limiter la cachexie cancéreuse.

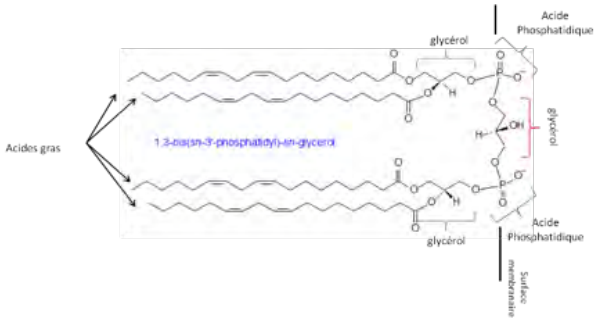
Le projet de l'Unité est focalisé sur 3 axes :

Axe 1.

Rôle des lipides dans la dérégulation de la bioénergétique mitochondriale hépatique et musculaire squelettique induite par la cachexie cancéreuse

La dénutrition induite par le cancer, aussi appelée cachexie cancéreuse, est caractérisée par une inflammation systémique et une balance énergétique négative provoquant une fonte des tissus adipeux et musculaire squelettique. Dans ce contexte où tous les mécanismes participant à la dénutrition cancéreuse ne sont pas tous connus, nous explorons le rôle des désordres métaboliques des tissus contribuant de façon majeure à la dépense énergétique, que sont le muscle squelettique et le foie, avec un intérêt spécifique pour la bioénergétique mitochondriale. Nous avons démontré, sur un modèle animal de dénutrition cancéreuse, une diminution des capacités oxydatives des mitochondries de muscle squelettique chez les rats cachectiques. Nous testons actuellement cette hypothèse en clinique. Pour ce faire, nous avons réalisé deux études cliniques pilotes, METERMUCADIG (NCT02573974) et METERMUS-IMC (NCT03027479) visant à analyser les fonctions métaboliques musculaires chez des patients atteints de cancer avec une perte de poids supérieure à 5%. Les résultats sont en cours d'analyse.

En ce qui concerne la potentielle implication du foie dans la dénutrition cancéreuse, la littérature n'apporte que très peu d'informations. Pour la première fois, nous avons démontré dans un modèle préclinique de dénutrition cancéreuse que les mitochondries hépatiques des rats cachectiques gaspillaient plus d'énergie, en consommant plus d'O2 pour maintenir une même production d'ATP. Nous avons mis à jour une corrélation positive entre l'intensité de ce gaspillage et le contenu en cardiolipines, phospholipides spécifiques des membranes mitochondriales. Les mécanismes reliant le gaspillage énergétique et le contenu en cardiolipines

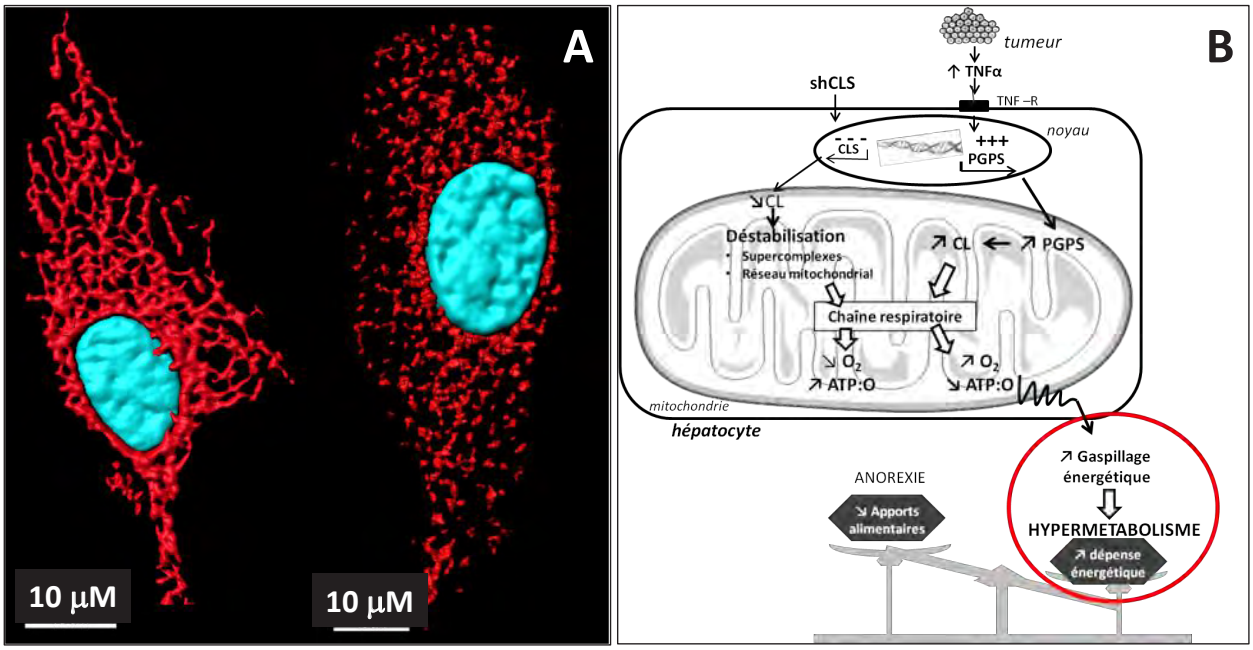


Structure des cardiolipides

ont été explorés *in vitro* en collaboration avec Pascal Loyer de l'unité Numecan à Rennes, et le Pr. Hatch de l'Université de Manitoba au Canada.

Nous avons pu clairement démontrer que le contenu en cardiolipines régule directement le gaspillage énergétique. Ainsi, plus il y a de cardiolipines dans les membranes mitochondriales et plus le gaspillage est intense. A l'inverse, quand le contenu en cardiolipines est réduit, la mitochondrie est plus efficace pour produire de l'ATP.

Nous étudions actuellement les mécanismes par lesquels les cardiolipines modifient le rendement énergétique mitochondrial en explorant l'implication de certains canaux ioniques mitochondriaux. Notre hypothèse est que lors de la cachexie cancéreuse, via la modification de quantité de CL, l'expression ou l'activité des canaux ioniques soient modifiées et puisse participer à la diminution d'efficacité de synthèse d'ATP observée. De plus, la recherche de molécules pouvant moduler la quantité de cardiolipines ou l'activité des canaux ioniques, *in vitro* et *in vivo* est en cours, dans le cadre du projet CONCERTO au sein du réseau Molécules Marines, Métabolisme et Cancer du Cancéropôle Grand-Ouest.



Cardiolipines et métabolisme énergétique ***(A)*** *Effet de la réduction de la quantité de cardiolipines sur le réseau mitochondrial : Les hépatocytes HepaRG ayant un contenu réduit en cardiolipines (shCLS) ont un réseau mitochondrial fractionné, en comparaison des cellules témoins (shCTL).* ***(B)*** *Schéma résumant les données obtenues et hypothèses formulées suite à nos travaux : La diminution de la quantité de cardiolipine (CL) entraine via la déstabilisation de supercomplexes respiratoires et la fragmentation du réseau mitochondrial une augmentation du l'efficacité de la synthèse d'ATP. Au contraire l'inflammation induit une augmentation du contenu en cardiolipines (CL) via la surexpression de la PhosphatidylGlycerol Phosphate Synthase (PGPS) qui va induire une diminution de l'efficacité de la synthèse d'ATP (augmentation du gaspillage énergétique).*

Axe 2.

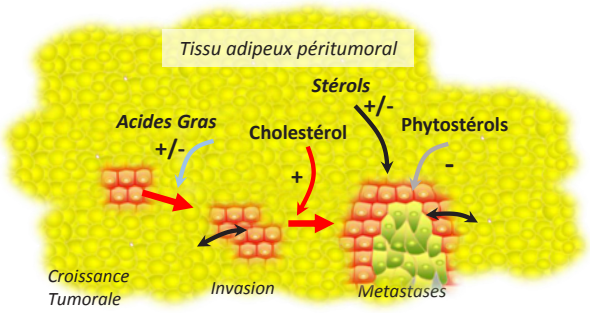
Rôle des lipides et des stérols modulant la progression tumorale et la réponse aux traitements anti-cancéreux

Le tissu adipeux joue un rôle majeur dans le stockage des acides gras, des stérols (comme le cholestérol) ou d'autres composés issus de l'alimentation comme les phytostérols. La composition en acides gras du tissu adipeux peut être considérée comme un biomarqueur de notre alimentation lipidique passée sur une période d'environ 12 mois.

Outre ses capacités de stockage des acides gras sous forme de triglycérides, le tissu adipeux est apparu comme un réservoir d'autres composés tels que les stérols (cholestérol, phytostérols) ou des dérivés métaboliques (oxystérols) ou un site de synthèse pour les stéroïdes. Sans toutefois posséder pleinement les capacités d'un organe stéroïdogénique, le tissu adipeux est capable de convertir le cholestérol en de nombreux dérivés stéroïdogéniques dont des androgènes, progestérone ou estrogènes. Ces données soulignent l'importance de ce tissu à fournir un environnement propice riche en acides gras, cholestérol ou stéroïdes pour soutenir la croissance des tumeurs. Par ailleurs, la modulation de l'homéostasie du cholestérol cellulaire est associée à une altération des propriétés tumorigéniques des cellules cancéreuses. Nous examinons le rôle des protéines impliquées dans la régulation de l'homéostasie du cholestérol (par exemple, l'entrée via les récepteurs de lipoprotéines apoE, sortie via les protéines apoA-I, médiatrices de l'efflux de cholestérol, sur les voies de signalisation impliquées dans prolifération cellulaire et survie. D'autre part, de nombreuses études ont montré un rôle pour des dérivés oxydés du cholestérol et des acides gras dans le cancer. Nous analysons le rôle de la viande rouge (et du fer) dans le métabolisme du cholestérol, afin de déterminer s'il existe un effet synergique entre la viande rouge et le métabolisme des stérols (ou acide gras) pendant le développement du cancer du sein.

Dans les cancers du sein et de la prostate, les tumeurs sont en étroite relation avec le tissu adipeux. De par la structure anatomique de la glande mammaire, les tumeurs du sein sont au contact du tissu adipeux dès le stade initial

de développement de la tumeur alors que les cancers de la prostate interagissent avec le tissu adipeux péri-prostatique lors des stades localement avancés après franchissement de la capsule prostatique.



Contribution du tissu adipeux au développement tumoral *Le tissu adipeux est un tissu de stockage des lipides qui proviennent de notre alimentation ou d'un métabolisme endogène. Les composés stockés dans le tissu adipeux tels que les acides gras, des stérols dont le cholestérol, des phytostérols ou des stéroïdes peuvent constituer un environnement permettant de moduler la prolifération, la migration ou la résistance des cellules tumorales aux traitements. Suivant leur nature, les acides gras peuvent soit favoriser la progression tumorale en agissant sur la transition épithélio-mésenchymateuse, soit potentialiser l'efficacité des traitements. Alors que le cholestérol pourrait favoriser le développement tumoral, les phytostérols pourraient potentiellement l'inhiber. Les étapes de développement tumoral sur lesquelles les composés lipidiques peuvent agir sont encore à explorer ou à l'état d'hypothèse.*

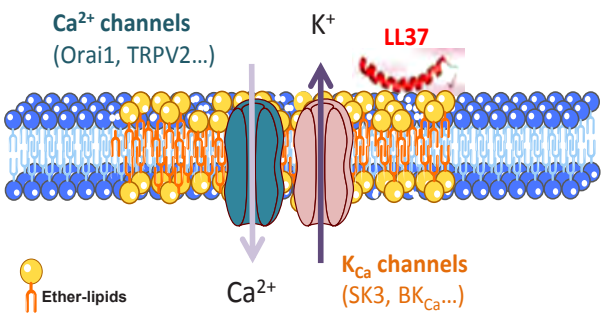
Grâce à la constitution de biobanques annotées cliniquement, nous travaillons sur l'identification des composés du tissu adipeux (acides gras, cholestérol, oxystérols) associés à l'agressivité tumorale, la formation de métastases et l'acquisition de résistances aux traitements anticancéreux. Ainsi, nous avons montré qu'un taux bas d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3 (EPA et DHA) dans le tissu adipeux mammaire est associé à la multifocalité tumorale ou au phénotype de cancer du sein inflammatoire, paramètres d'agressivité associés à un pronostic négatif. Dans les cancers de la prostate, un faible taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3 (20:5n-3, EPA) est trouvé dans le tissu adipeux péri-prostatique des cancers les plus agressifs. Ces données suggèrent que des supplémentations nutritionnelles, en modifiant la composition du tissu adipeux, peuvent avoir un impact sur le potentiel d'agressivité des tumeurs.

Les acides gras issus du tissu adipeux peuvent être importés dans les cellules cancéreuses où ils exerceront des rôles majeurs comme constituants des membranes cellulaires, comme molécules de signalisation et source d'énergie. Notre hypothèse est que les acides gras issus du tissu adipeux pourraient moduler l'autophagie, processus de survie des cellules cancéreuses associé à la résistance aux chimiothérapies. De plus, les acides gras peuvent être stockés sous forme de triglycérides dans les gouttelettes lipidiques des cellules cancéreuses puis libérés en fonction des conditions de l'environnement par une forme spécifique d'autophagie appelée lipophagie. Nous étudions le rôle de cette libération d'acides gras sur l'agressivité tumorale et la résistance aux traitements.

Axe 3.

Étude des éther-lipides dans la signalisation calcique

Les éther-lipides naturels sont soit des triglycérides (retrouvés dans l'huile de foie de requin par exemple) soit des phospholipides membranaires. Ces éthers-lipides membranaires constituent une classe de lipides basée sur un squelette glycérol auquel vient se greffer un alcool gras en position 1 (ou sn1), par le biais d'une liaison éther. Dans les membranes cellulaires, deux formes majeures d'éther-lipides sont présentes : les alkyl-phospholipides et les alkènyl-phospholipides nommés plus couramment plasmalogènes. Dans les tumeurs, ils sont retrouvés en plus grande quantité que dans les tissus non tumoraux mais leurs rôles physiologiques et leur signification clinique reste à déterminer. Parmi ces lipides, nous avons identifié une famille d'éther-lipides de synthèse réduisant le développement de métastases en



Les canaux potassiques *Différents complexes de canaux potassiques activés par le calcium (KCa) sont associés à des canaux calciques dans les membranes. Ces complexes activés ou non par le peptide LL37 sont régulés par des lipides comme les éther-lipides.*

modifiant l'activité de complexes de canaux ioniques (potassiques et calciques, KCa-Ca2+) situés dans des nanodomaines riches en cholestérol et régulant la signalisation calcique des cellules cancéreuses. Notre objectif est de comprendre le rôle des éther-lipides dans la transformation maligne en identifiant les espèces moléculaires d'éther-lipides présents dans les tissus tumoraux et non tumoraux et régulant la signalisation calcique seul ou en présence du peptide LL-37 dont nous avons montré le rôle activateur de ces complexes canalaires.

En effet, ce peptide, qui est associé à la progression tumorale, se fixe à la membrane plasmique, favorise la migration cellulaire en activant des canaux calciques et en induisant un changement de composition membranaire lié à l'activation de la phospholipase A2. Nous envisageons de développer un modèle animal qui va nous permettre de déterminer les activités de LL-37 sur les étapes du développement tumoral, de caractériser les changements du métabolisme lipidique dans les cellules tumorales en réponse à LL-37, et surtout d'évaluer de potentiels inhibiteurs de LL-37.

En parallèle et en collaboration avec nos collègues chimistes (Paul-Alain Jaffrès UMR 6521 CEMCA -Brest et Sylvain Routier-ICOA UMR7311- Orléans), nous avons testé avec succès des analogues d'éther-lipides et des composés hétérocycles modulant les complexes canalaires régulant la signalisation calcique. Certains de ces composés ont montré une capacité à réduire le développement de métastases et des études précliniques complémentaires sont en cours.

À terme, les travaux du laboratoire ont 3 objectifs :

➢ Définir les conditions favorables à une prévention primaire des cancers par l'alimentation
➢ Renforcer l'efficacité des traitements anti tumoraux
➢ Renforcer les défenses physiologiques du patient en prévenant la cachexie cancéreuse

L'Unité « Nutrition, Croissance et Cancer » est basée à la Faculté de Médecine, et est associée aux services cliniques du CHU à Bretonneau impliqués dans la prise en charge des patients en cancérologie et en nutrition.

Contact : *Christophe Vandier,* *Directeur du N2C* christophe.vandier@univ-tours.fr

« Écosystèmes Forestiers" (EFNO), Unité de recherche Irstea, Nogent/Vernisson

L'Unité de Recherche « Ecosystèmes forestiers » de Nogent-sur-Vernisson (45) est une unité de recherches Irstea, comprenant un total de 34 personnels permanents, dont 10 chercheurs et ingénieurs-chercheurs, 14 ingénieurs et 10 assistants-ingénieurs et techniciens. L'unité bénéficie en outre d'une équipe d'appui constituée de 5 personnels permanents (deux ingénieurs et trois assistants-ingénieur et techniciens). A cet effectif s'ajoutent 4 à 6 doctorants, 1 à 2 post-doctorants, 5 à 10 contractuels, 5 à 15 stagiaires. L'unité est localisée sur le domaine des Barres, aux côtés de l'Arboretum des Barres, de l'IGN et du LEGTA du Chesnoy. Elle bénéficie sur site de facilités d'expérimentation même si l'essentiel des travaux se font en-dehors. Sur la période 2012-2016, les équipes ont encadré ou co-encadré 11 thèses, publié 60 articles dans des revues internationales dont 17 cosignés avec des équipes étrangères et dispensé près de 400 heures ETD à l'université.

Des enjeux sociétaux croissants autour de la gestion des forêts

À la fois puits majeurs de carbone et affectées par le dérèglement climatique, les forêts fournissent un grand nombre de produits et services. Au-delà des enjeux environnementaux et sociaux, la forêt constitue une manne économique importante avec près de 440 000 emplois dans la filière forêt-bois en France. Au cours des prochaines décennies, la filière forêt-bois au travers d'une gestion durable et multifonctionnelle des forêts devra relever de nombreux défis, notamment l'adaptation (maintien de forêts multifonctionnelles) et l'atténuation du changement climatique (stockage de carbone, substitution d'énergie fossile), la préservation de la biodiversité, la protection des sols et de la qualité des eaux, la transition énergétique, mais aussi la création d'emplois et de valeur ajoutée, le rééquilibrage du commerce extérieur par la mobilisation supplémentaire de bois, ou encore l'aménagement du territoire.

Les travaux de l'unité EFNO concourent à la définition et la mise en œuvre d'une gestion durable et multifonctionnelle des forêts, associant recherches finalisées, expertise et appui aux politiques publiques, et s'inscrivent dans le cadre du Plan National de la Forêt et du Bois 2016-2020, le Plan Recherche-développement et Innovation 2025 de la filière forêt-bois mais également la Stratégie Nationale Biodiversité et le Plan National d'Adaptation au Changement Climatique. L'Unité EFNO contribue à améliorer la connaissance du fonctionnement des écosystèmes forestiers de plaine, de leurs facultés d'adaptation face aux pratiques de gestion, à l'augmentation des populations d'ongulés et aux changements climatiques, afin de proposer les modes de gestion les mieux adaptés aux situations locales.

Le dispositif OPTMix (Oak-Pine Tree Mixture) est un réseau de suivi à long terme de 33 placettes fortement instrumentées couvrant plus de 40 ha en forêt d'Orléans, piloté par l'unité EFNO et labellisé AnaEE. Il étudie l'influence du mélange d'essences, de la densité des arbres et des grands herbivores sur le fonctionnement de l'écosystème forestier et sa biodiversité.
© photo : Grégoire Maisonneuve.

1. Structure de l'Unité EFNO

L'UR EFNO est constituée de quatre équipes.

• **BIODIVERSITE** - ***Interactions gestion forestière et biodiversité spécifique***

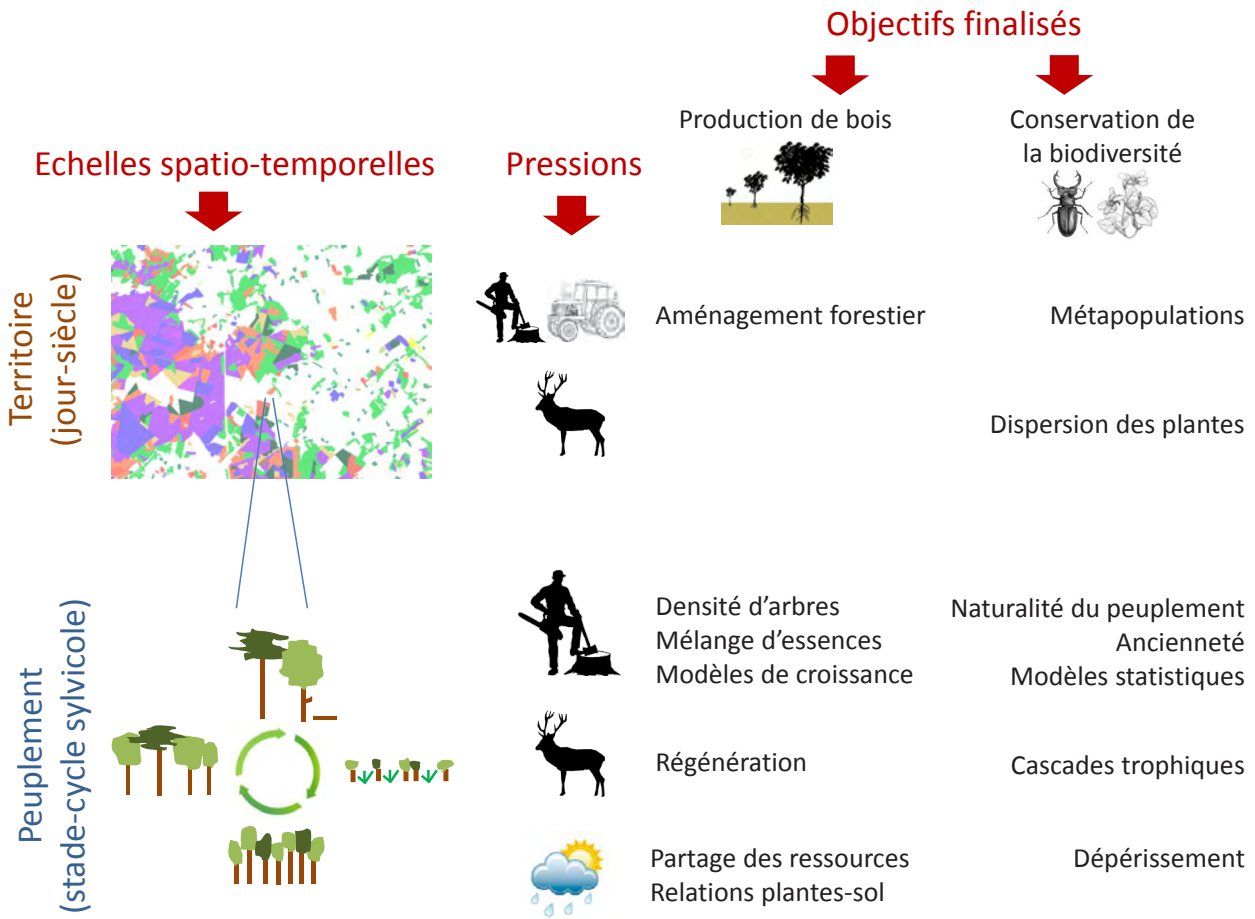
Préserver les espèces forestières dans nos territoires - La finalité des recherches est de proposer des recommandations de gestion forestière et d'aménagement du territoire en faveur de la biodiversité, de l'échelle de la parcelle à celle du paysage. Dans cette optique, l'équipe cherche à identifier les pres-

sions qui pèsent sur la biodiversité en ciblant ses travaux sur la flore, les insectes et les oiseaux.
Disciplines : écologie (de la conservation, des communautés, du paysage), modélisation statistique

• **FONA - *Interaction Forêt ONgulés Activités humaines***
Concilier ongulés sauvages et écosystèmes forestiers - En milieu forestier, les populations d'ongulés sauvages (cervidés, sangliers) ont des effets à court et moyen termes sur la diversité de la flore et le renouvellement des peuplements. Par l'identification et l'analyse des perturbations causées et de leurs conséquences, l'équipe cherche à proposer des recommandations de gestion des habitats et des populations animales pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle des écosystèmes.
Disciplines : écologie végétale, écologie animale, sciences forestières.

• **FORHET - *« Forêts hétérogènes »***
Comprendre et modéliser le renouvellement et la croissance des forêts - Dans le contexte des changements globaux, l'évolution des pratiques sylvicoles nécessite une meilleure compréhension du fonctionnement des forêts. L'équipe étudie et modélise la croissance et la dynamique de systèmes forestiers, dont les peuplements mélangés ou irréguliers, par l'observation et l'expérimentation, afin d'apporter aux gestionnaires des conseils et des éléments d'aide à la décision pour la gestion des forêts de plaine (mode de sylviculture, éclaircies, régénération et végétation du sous-bois, etc.).
Disciplines : écologie, écophysiologie, modélisation, sciences forestières.

• **GEEDAAF - *Groupe d'études et d'expertise sur la Diversité Adaptative des Arbres Forestiers***
Conserver et valoriser la diversité génétique des arbres - Conserver et bien utiliser la diversité génétique présente au sein des espèces d'arbres forestiers est indispensable pour maintenir la capacité d'adaptation et la productivité des forêts confrontées au changement climatique. L'équipe apporte son appui au ministère de l'Agriculture pour définir et mettre en œuvre les politiques publiques dans ce domaine : conservation des ressources génétiques forestières, sélection des peuplements porte-graines en forêt, évaluation de variétés améliorées ou encore élaboration des conseils d'utilisation des Matériels Forestiers de Reproduction (MFR), dans le contexte du changement climatique.
Disciplines : science forestières, génétique.



Principales thématiques scientifiques abordées par l'UR EFNO distinguant l'échelle de temps et d'espace (parcelle forestière au territoire, de la journée au siècle), le type de pression (sylviculture, grands herbivores, climat) et les objectifs finalisés (essentiellement production de bois ou conservation de la biodiversité).

2. Collaborateurs de l'Unité ENFO

L'unité est associée au laboratoire Ecodiv de l'université de Rouen travaillant sur les relations biologie – fonctionnement à l'interface sol-végétation. L'UR EFNO entretient des relations privilégiées avec différentes unités d'écologie (forestières mais pas uniquement) UMR BioForA, URZF, UMR IRBI, LBLGC, ISTO et des humanités comme CITERES. Nous participons, à leurs côtés et de bien d'autres, dans les programmes régionaux Intelligence des patrimoines et les réseaux thématiques de recherche (RTR) Milieu de Diversité (MiDi) sur la recherche interdisciplinaire en environnement et Entomocentre dédié aux recherches sur l'insecte. Nous participons au master Agrosciences, Environnement, Territoires, Paysage, Forêt. Les chercheurs de l'unité collaborent avec de nombreuses équipes au niveau national (UR LESSEM, UMR Silva, UMR DYNAFOR, UMR BIOGECO, UMR PIAF, AgroParisTech, MNHN, ESE-Université d'Orsay pour en citer quelques-unes) et diverses équipes internationales en Suède, en Espagne ou en encore en Allemagne ou au Canada.
Le schéma ci-contre détaille les thématiques couvertes par l'unité.

3. Impact des pratiques sylvicoles sur l'écosystème et la biodiversité forestière sous forçages multiples

L'influence des pratiques sylvicoles sur le fonctionnement et la biodiversité des forêts de plaine est une thématique centrale des recherches et de l'appui technique de l'unité, qui lui vaut aujourd'hui une reconnaissance scientifique aux niveaux national et international, ainsi qu'auprès des gestionnaires publics et privés. L'UR étudie l'effet des pratiques de gestion forestière (de la parcelle à l'échelle du territoire) et de la composition et de la structure des peuplements sur le fonctionnement et la biodiversité. Les travaux sur le fonctionnement se focalisent plus spécifiquement sur l'utilisation des ressources eau et lumière et sur les cycles des éléments minéraux. Les recherches sur la biodiversité forestière portent en particulier sur les communautés végétales et animales en ciblant notamment des taxons pour lesquelles la connaissance fait globalement défaut comme les insectes et les mousses. Dans la mesure du possible, les études portent simultanément sur plusieurs groupes car les réponses à des mêmes pressions anthropiques varient notoirement selon le pan de biodiversité considéré (et même au sein d'un même groupe).

La diversification des essences et des provenances, la réduction de la densité et l'irrégularisation des peuplements forestiers figurent parmi les principales recommandations d'atténuation des effets du changement climatique en forêt. Les recherches testent la validité de ces recommandations. Il s'agit de combiner observations et expérimentations et modélisation, en tirant profit notamment des infrastructures du domaine des Barres et du dispositif de suivi intensif OPTMix labelisé Soere/AnaEE. Ce dispositif situé en forêt d'Orléans comprend 33 placettes fortement instrumentées en capteurs (lumière, eau, croissance des arbres, litière, etc.) et où la composition et la densité des peuplements sont contrôlés de manière expérimentale. L'unité travaille également sur un ensemble de dispositifs expérimentaux regroupé dans la plateforme In-Sylva et de suivi intensif comme le réseau RENECOFOR, partie française d'un réseau pan-européen.

Impact direct et indirect du changement climatique sur l'écosystème forestier – Les recherches se focalisent d'une part sur les variations des ressources en eau et nutriments en lien avec le climat et ses conséquences sur la croissance des arbres en fonction de la composition et la densité du peuplement. Ces recherches se font en partenariat avec d'autres unités de recherches en sciences du sol (laboratoires ISTO de l'Université d'Orléans et Ecodiv de l'Université de Rouen) et en écophysiologie (laboratoire LBLGC de l'Université d'Orléans et ESE

La Rosalie alpine est un coléoptère protégé au niveau national et européen. Insecte emblématique de la biodiversité des forêts européennes, sa préservation dépend d'une meilleure prise en compte du bois mort dans la gestion des forêts.
© photo : B. Nusillard.

de l'Université d'Orsay). Il s'agit par ailleurs d'étudier l'influence du climat et des pratiques sylvicoles sur la maladie des bandes rouges chez le Pin laricio, de participer à un projet sur la fructification des essences forestières afin de sécuriser l'approvisionnement en graines et plants de la filière MFR (Matériel Forestiers de Reproduction).

L'UR étudie enfin comment les changements climatiques et les pratiques de gestion (comme le choix des essences ou la densité des peuplements) peuvent entraîner des dépérissements forestiers et comment ces dépérissements influencent le niveau de biodiversité. Nous nous intéressons plus particulièrement aux communautés d'insectes saproxyliques qui dépendent du bois mort et qui pourraient bénéficier, à court terme, des mortalités récentes constatées dans plusieurs chênaies de la région.

Matériels forestiers de reproduction – Le renouvellement de la forêt face au changement climatique soulève la question de l'utilisation de nouvelles provenances dans le cadre de migrations assistées, variétés et essences mieux adaptées au climat de demain. Ces changements obligent en particulier à revoir en continu les conseils d'utilisation des MFR en fonction des derniers résultats de la recherche forestière.

L'UR donne depuis longtemps un appui au Ministère en charge de la forêt sur les ressources génétiques forestières (RGF). Les travaux comprennent à la fois des tournées de terrain d'identification et de qualification de peuplements forestiers en tant que peuplements porte-graines, de suivis de croissance de plantations expérimentales et de sensibilité aux pathogènes de plants sous serre, la réalisation d'enquêtes statistiques sur les flux de graines et de plants forestiers, la rédaction de fiche de conseils d'utilisation des ressources génétiques forestières ou encore la participation à différentes instances nationales (CTPS, CRGF) et européennes (EUFORGEN). Cet appui se fait en partenariat avec plusieurs unités de l'INRA, l'ONF, le FCBA, l'IDF/CNPF et devrait aboutir dans les années à venir à la constitution d'un pôle national RGF notamment autour de l'UMR BioForA (INRA Ardon-ONF CGAF).

En plus de cet appui, l'UR participe à plusieurs projets de recherche en lien avec l'impact du changement climatique sur les principales essences de production.

Grands herbivores et renouvellement des peuplements forestiers – Le changement climatique et l'augmentation des densités de grands herbivores interrogent l'efficacité future des pratiques actuelles de renouvellement des peuplements forestiers, qu'il s'agisse de choix d'essence(s), de mode de sylviculture, de gestion de la grande faune ou de la végétation interférente comme la ronce, la fougère-aigle. Ce délicat équilibre « sylvo-cynégétique » est au cœur de controverses entre forestiers, chasseurs et naturalistes. L'unité développe et transfère des outils de diagnostic de l'état de déséquilibre (estimation des dégâts aux jeunes plants, indices de consommation) et de suivis *in situ* et par télédétection.

L'influence des ongulés sur les écosystèmes forestiers ne se limite pas aux jeunes arbres. Nous étudions également les conséquences en cascade de de ces grands herbivores sur la végétation du sous-bois et les oiseaux nicheurs, ainsi que leur rôle de dispersion de graines (*via* leur fourrure ou l'ingestion).

Les grands herbivores comme ce chevreuil ont une forte influence sur la dynamique des écosystèmes forestiers et font l'objet de tensions entre chasseurs et forestiers. © F. Archaux

Plusieurs autres projets en cours de montage et d'évaluation s'intéressent aux interactions biotiques multiples affectant le renouvellement des peuplements forestiers, en particulier en condition de blocage (cas de la molinie en contexte hydromorphe par exemple).

Bois énergie - Dans le cadre de la loi sur la Transition énergétique et de ses engagements internationaux, la France souhaite accroître la part des énergies renouvelables de 10 à 32 % de la consommation d'ici 2030. La biomasse forestière pourrait à terme constituer plus de 40 % des énergies renouvelables. Cette ambition pose, entre autres, la question de l'impact environnemental d'une récolte accrue de bois et mécanisée sur l'écosystème forestier. Les recherches portent plus spécifiquement sur la qualité des sols, le stockage de carbone et la biodiversité.

4. Conservation de la biodiversité et fonctionnement des écosystèmes forestiers

En parallèle des autres fonctions attendues de la forêt, la gestion durable des forêts implique de maintenir la biodiversité qui lui est inféodée. En retour, cette biodiversité est susceptible d'affecter les autres fonctions.

Mesure de la biodiversité, Indicateurs d'état et de dynamique de biodiversité – Le Ministère en charge de l'agriculture, commande tous les 5 ans un rapport décrivant l'état et l'évolution de la forêt française à travers un ensemble d'indicateurs de gestion durable (IGD). L'unité EFNO contribue à ces rapports depuis la première édition de 1995, notamment sur la diversité génétique et spécifique et sur l'équilibre sylvo-cynégétique. Plus récemment, cet appui aux politiques publiques sur la problématique des indicateurs s'est étendu à d'autres initiatives (Observatoire National de la Biodiversité, Evaluation Française des Ecosystèmes et des Services Ecosystèmiques). L'unité travaille également à la proposition, au test et à la validation de nouveaux indicateurs de biodiversité, à l'instar des microhabitats des arbres. En parallèle, nous développons des outils statistiques innovants (modèles paramétriques multi-espèces) permettant d'aborder le lien entre biodiversité et indicateurs à des niveaux plus variés et avec des métriques plus pertinentes.

A l'heure où l'on parle de sixième crise d'extinction des espèces, nous manquons en réalité d'informations quantitatives sur cette érosion dans les forêts métropolitaines faute de suivis. Un des freins est l'extrême abondance et diversité pour certains groupes, comme les invertébrés, et la difficulté de leur identification. Pour lever ce verrou, avec des équipes régionales (URZF, IRBI, LBLGC…), nous contribuons à la reconnaissance des insectes coléoptères du bois mort par métabarcoding. Nous envisageons également des développements en analyse automatique d'images.

Fragmentation et ancienneté forestière – La conservation de la biodiversité doit être raisonnée à différentes échelles de temps et d'espace. Au cours des 10 dernières années, nous avons évalué l'impact de la fragmentation des habitats forestiers (trame forestière au sein des paysages agricoles ou encore la trame de très vieux arbres au sein des massifs forestiers) sur différents groupes taxonomiques. Nous avons également participé au développement de modèles de métapopulations (flore et coléoptères). En outre, en poursuite des travaux déjà menés sur l'influence de l'ancienneté de l'usage forestier sur la flore, la notion de ripisylve ancienne sera questionnée. Ces travaux d'écologie du paysage bénéficient des développements rapides en matière de données aéroportées (drone, avion, satellites ; lidar et images spectrales).

Services rendus par la diversité ordinaire – À l'exception de certaines composantes de l'écosystème forestier (essences de production, ongulés…), on connaît encore assez mal les bénéfices procurés par la biodiversité spécifique et génétique en forêt (biomasse, stockage de carbone, recyclage de la matière organique, régulation des ravageurs…). Cette thématique est abordée dans l'unité par exemple sous l'angle de l'avantage productif des peuplements forestiers à plusieurs essences ou encore du service de pollinisation assuré par les abeilles sauvages à proximité des lisières forestières. D'autres pistes sont enfin à l'étude, telles que le rôle assuré par les organismes saproxyliques sur la dégradation du bois mort ou celui des oiseaux insectivores et des Invertébrés entomophages sur les populations de ravageurs.

Vers une gestion multifonctionnelle du peuplement au massif

La finalité à long-terme des travaux de l'UR est de concevoir une ou des gestions durables et multifonctionnelles, qui visent à optimiser différentes fonctions à la fois. Il semble aujourd'hui réaliste de réaliser des scénarios de biodiversité, c'est-à-dire de prédire des dynamiques d'espèces ou de communautés d'espèces sous différents scénarios de changement d'usages des sols, dévolution des populations d'ongulés et du climat. Un challenge que l'unité a à cœur de relever dans les années à venir.

Contact : ***Frédéric Archaux,*** *directeur de l'UR, frederic.archaux@irstea.fr*

Greenpharma, une entreprise dédiée à l'innovation dans les sciences du vivant

Greenpharma est une société orléanaise indépendante spécialisée en phytochimie. Depuis sa création en 2000, Greenpharma propose des services pour la R&D des industries cosmétiques, pharmaceutiques, agro-chimiques, vétérinaires…

Elle propose également des produits pour la recherche comme des collections de molécules naturelles, hémi-synthétiques ou synthétiques. Ces molécules sont accessibles via la plate-forme web www.ambinter.com

L'objectif principal de la société est de valoriser les ressources naturelles de manière éco-responsable vers des segments industriels à forte valeur ajoutée des industries cosmétiques, agro-chimiques, nutraceutiques et pharmaceutiques.

La société est constituée d'une équipe pluridisciplinaire complémentaire pour réunir un maximum de compétences avec un effectif optimisé actuellement constitué de 12 personnes : 5 docteurs en sciences ayant une bonne complémentarité dans le domaine des substances naturelles, 2 ingénieurs, l'un en formulation, l'autre en informatique, 2 techniciens supérieurs en chimie des procédés, 1 ingénieur marketing, 1 comptable et 1 commercial.

La société s'est structurée autour de trois pôles : un pôle recherche, un pôle ingrédients cosmétiques et un pôle actifs pharmaceutiques.

1. Le pôle recherche

Service de recherche pour les clients

La société a développé une plate-forme technique unique regroupant des activités scientifiques complémentaires qu'elle met à disposition pour ses clients au travers de prestations de contrats de recherche : la plate-forme intègre des compétences en **chémoinformatique, en chimie analytique, en chimie organique et en formulation cosmétique.**

Notre base de données ethnophar macologiques GPDB permet de réunir toutes les données internes et issues de la littérature scientifique (160 000 plantes et autres organismes, 60 000 utilisations traditionnelles, 50 000 propriétés pharmacologiques avérées, 300 000 molécules naturelles trouvées dans ces organismes, les activités biologiques connues de ces molécules...).

Par ailleurs, nous disposons d'un outil de criblage virtuel propriétaire capable de confronter les molécules naturelles de la GPDB codées sous forme tridimensionnelle avec une « ciblothèque » virtuelle contenant plus de 10000 structures 3D de protéines annotées (enzymes, récepteurs...). Il est ainsi possible de cribler la collection de molécules naturelles sur une cible biologique ou bien de cribler une molécule naturelle sur l'ensemble de la ciblothèque. Notre outil de chémoinformatique propriétaire (SELNERGY) a été appliqué plusieurs fois avec succès.

Enfin, nous avons développé un outil informatique GAINS permettant d'identifier rapidement les molécules qui se trouvent dans un extrait de plante donné. Cet outil combine la LC/HRMS avec notre base GPDB. Dans cette dernière, les masses haute résolution des molécules ainsi que leurs fragments sont renseignés. Lors d'une analyse d'un extrait en LC/HRMS, il est aisé d'identifier les masses moléculaires et le mode de fragmentation des molécules en haute résolution. Il convient ensuite de confronter les données expérimentales obtenues avec les données de la bases de données pour prédire les molécules potentiellement présentes dans l'extrait.

Cette approche permet de confirmer l'existence

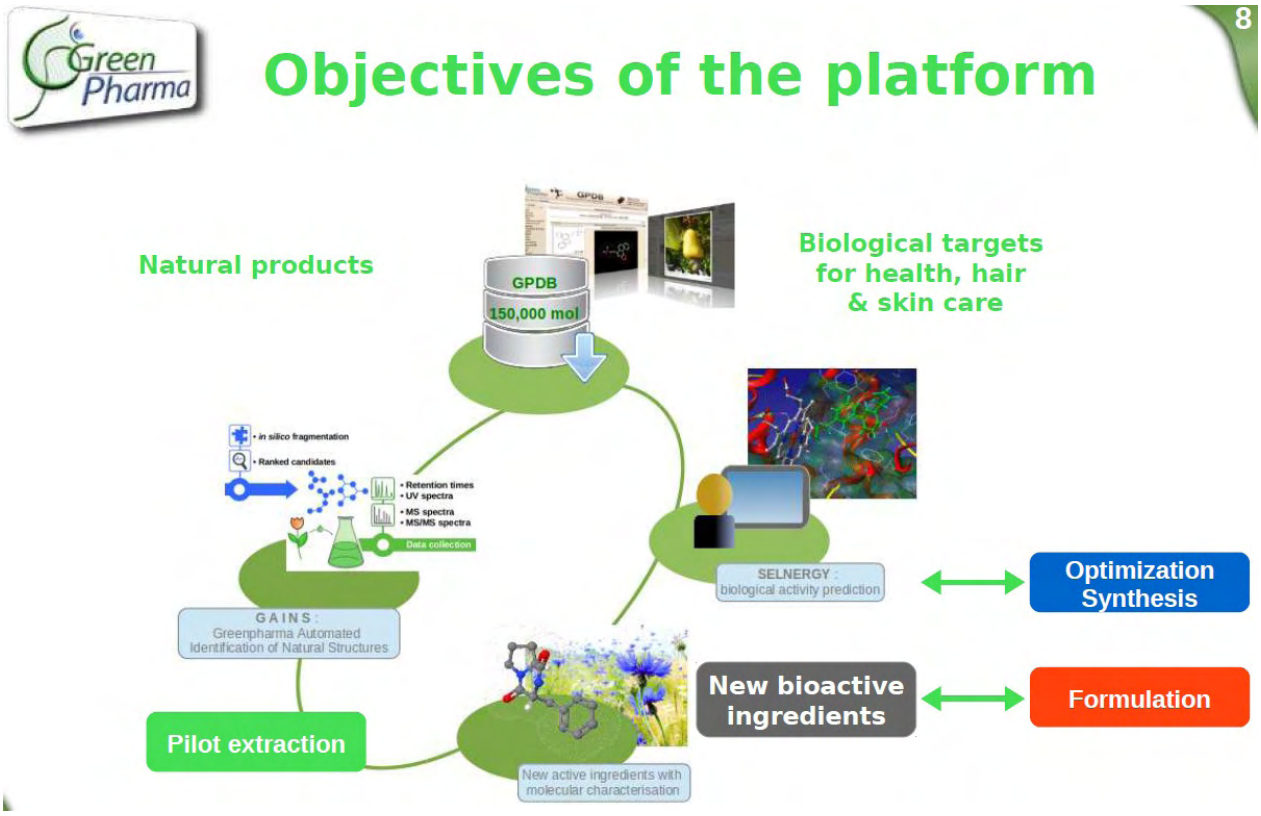


Plate-forme de R & D de Greenpharma

de molécules déjà connues dans une plante mais aussi de déceler des alertes toxicologiques potentielles ou d'identifier des molécules nouvelles à purifier et caractériser. Dans ce dernier cas, l'outil SELNERGY peut aussi permettre de prédire des activités biologiques potentielles à ces nouveaux composés.

Passé ce stade, il est envisageable de développer un actif qui contient comme biomarqueur la molécule identifiée (après validation expérimentale de la structure et de l'activité biologique). Notre plate-forme pilote industriel permettra de mettre au point la meilleure méthode industrielle d'extraction. La formulation permettra de valider que l'extrait est formulable et stable dans les produits finis.

Produits pour la recherche (chimiothèques, extraithèques, ambinter)

Depuis sa création, la société s'est constituée une collection unique de produits naturels qu'elle propose sous forme unitaire, de chimiothèques ou d'extraithèques, version moins purifiée.

En 2011, Greenpharma a acheté la société parisienne Ambinter créée en 1987 qui est devenue depuis une marque de Greenpharma.

Nous avons fusionné toutes nos molécules naturelles au sein de la base Ambinter. Cette base est accessible en ligne via le site www.ambinter.com. Ce site est à disposition des laboratoires de R&D académiques et privés. Actuellement la base compte plus de 30 millions de composés.

Historiquement, la base de données était principalement dédiée aux chimistes organiques et médicinaux qui pouvaient venir rechercher par sous-structures les molécules d'intérêt pour leurs travaux. Pour cela, un outil permettait de dessiner rapidement les noyaux plus ou moins complexes et de faire ressortir toutes les molécules qui possèdent ce noyau. Il suffit ensuite de sélectionner les composés souhaités parmi ceux proposés puis de demander une cotation en ligne.

Récemment, nous avons constaté que les biologistes, biochimistes et pharmacologues n'aimaient pas ce type de requête nécessitant de dessiner les molécules. Nous avons donc développé un moyen de recherche par nom de molécule (ex : ryanodine, cyproheptadine…) pour facilité la recherche de molécules de références analytiques ou pharmacologiques.

Nous avons également intégré un outil plus amont permettant de sélectionner toutes les molécules par leurs propriétés pharmacologiques (antagoniste de la sérotonine,….). Cela permet de se constituer des collections biofocalisées de molécules.

Recherche interne afin d'anticiper certaines demandes clients

Nous avons une stratégie de recherche interne importante (environ 30 % de notre CA) pour apporter des produits innovants à un stade plus avancé. Ces travaux sont soit cédés sous forme de licences exclusives à certains clients soit utilisés pour développer nos propres ingrédients. Dans ce dernier cas, s'il s'agit d'actifs cosmétiques, nous allons jusqu'à la mise sur le marché de l'actif ainsi que sa commercialisation. Dans le cas de recherche pharmaceutique, nous transférons le projet dans notre filiale Kinnov-Therapeutics.

2. Le pôle ingrédients actifs cosmétiques

Sur la base de notre recherche interne, nous développons progressivement notre catalogue d'actifs cosmétiques pour proposer à nos clients des actifs originaux avec une signature spécifique de Greenpharma ; un rationnel scientifique fort.

Ce catalogue est visible sur notre site www.greenpharma.com

3. Le pôle développement actifs pharmaceutiques

Le pôle développement pharmaceutique a été externalisé sous forme d'une spin-off dénommée Kinnov-Therapeutics.

La société Kinnov-Therapeutics a pour vocation d'acquérir des candidats médicaments en stade précoce (préclinique voire phase 1), de les développer en phase 2 puis de céder les licences aux industriels de la pharmacie.

Son premier candidat clinique KT110 est issu de la recherche interne de Greenpharma en collaboration avec la société Key-Obs. KT110 agit dans le domaine de la neuropsychiatrie, plus précisément dans l'addiction à l'alcool.

Des projets d'internalisation seront étudiés. Ces projets peuvent provenir de laboratoires académiques qui cherchent un partenaire intermédiaire de grands groupes afin de réaliser une étape supplémentaire de développement pour mieux céder le dossier.

Greenpharma est un partenaire ayant de multiples facettes, à la fois scientifique et commerciale. Acteur local, nous travaillons à l'international pour apporter des meilleures solutions scientifiques à nos partenaires. Nous avons ainsi collaboré avec de nombreux entreprises et laboratoires académiques au cours des années (projets EU, sous-traitances... en tant que partenaire phytochimique).

Contact : *Philippe Bernard,* *PDG et fondateur de Greenpharma,*
philippe.bernard@greenpharma.com

Liste des thèses soutenues en 2018

Université d'Orléans

• **ATI Jihen :** Leishmanian galactofuranosyltransferases as promising versatile tools for therapeutic and chemoenzymatic approaches. - Direction : DANIELLOU Richard, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **AYARI Mohamed :** Empreintes moléculaires pour la libération contrôlée de la ribavirine et de l'adénosine-5'-monosphosphate. - Direction : AGROFOGLIO Luigi, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **BENMERZOUG Sulayman :** Rôle des acides nucléiques lors de l'infection par Mycobacterium tuberculosis. Impact de l'ADN du soi dans le cas d'une pneumoconiose après exposition à la silice - Direction : QUESNIAUX Valérie, I.N.E.M. (UMR CNRS 7355) et RYFFEL Bernhard , I.N.E.M.

• **BERTHO Sylvain :** Fonctionnalisation d'énamides par voie radicalaire : catalyse au fer ou application de la chimie des xanthates. - Direction : GILLAIZEAU Isabelle, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **BRAKA Abdennour :** Prédiction de la cinétique des inhibiteurs de protéines kinases et de leur affinité par docking flexible - Direction : BONNET Pascal, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311) et GARNIER Norbert (C.B.M.)

• **BRAS Audrey :** Identification des facteurs sous-tendant l'invasion fulgurante d'un insecte asiatique en Europe, la pyrale du buis : approche génétique et biologique. - Direction : ROQUES Alain, BioForA (UMR INRA 0588) et AUGER-ROZENBERG Marie-Anne, U.R.Z.F. (UR INRA 0633)

• **BUTTARD Floris :** 3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes bifonctionnelles pour la synthèse de nouvelles structures tétrahydro-[1,6]-naphtyridines. - Direction : SUZENET Franck, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311) et BRIERE Jean-François, COBRA (UMR CNRS/U Rouen/INSA 6014)

• **CANAULT Baptiste :** Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox. - Direction: BONNET Pascal, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **CARTEREAU Alison :** Caractérisation des sous-types de récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et étude de la modulation de leurs profils pharmacologiques par les insecticides néonicotinoïdes. - Direction : THANY Steeve, L.B.L.G.C. (EA université Orléans 1207)

• **CHAMPIRE Anthony :** Conception rationnelle, synthèse et évaluation biologique d'inhibiteurs de la voie de signalisation LIMK/ROCK. - Direction : ROUTIER Sylvain, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311) et BENEDETTI Hélène, C.B.M.

• **CHEVRIER Florian :** Synthèse d'analogues nucléotidiques visant l'inhibition de la thymidylate synthase flavine-dépendante. - Direction : AGROFOGLIO Luigi, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311) et ROY Vincent, I.C.O.A.

• **CUTOLO Giuliano :** Étude du système myrosinase/glucosinolate comme outil de bioconjugaison. - Direction : TATIBOUET Arnaud, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **DASS Avinash Vicholous :** Stochastic Prebiotic Chemistry. - Direction : WESTALL Frances, C.B.M. (UPR CNRS 4301)

• **FEAT Justyne :** Toxicité cellulaire d'un herbicide organophosphoré, le glufosinate d'ammonium, et de son principal métabolite. - Direction : MORTAUD Stéphane, I.N.E.M. (UMR CNRS 7355)

• **GRAVISSE Nicolas :** Administration de DHEA chez le sujet jeune et sain : effets sur les performances sportives, la composition corporelle et les réponses hormonales - Direction : COLLOMP Katia, CIAMS (EA U Paris-Sud/U Orléans 4732) et VIBAREL-REBOT Nancy, CIAMS

• **HABERT Loïc :** Synthèse et étude de la réactivité d'ynamides. Application pour la synthèse de composés azotés d'intérêts biologiques. - Direction : GILLAIZEAU Isabelle, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **JESTIN Grégory :** Développement de nouvelles méthodes d'amination intermoléculaire d'énamides par transfert de nitrènes catalysé par le rhodium. - Direction : GILLAIZEAU Isabelle, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **JOURAVEL Glorianne :** Stratégie innovante pour une valorisation d'extraits de plantes. - Direction : ELFAKIR Claire, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **LEMASSON Elise :** Stratégies chromatographiques en phase liquide et supercritique pour l'analyse de candidats médicaments. - Direction : WEST Caroline, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **MARCHAL Alexandre :** Larch hybrid vigor and role of the phenotypic plasticity in the construction of heterosis. - Direction : Paques Luc, BioForA (UMR INRA 0588) et SANCHEZ-RODRIGUEZ Leopoldo, BioForA

• **MARQUANT Quentin :** NLRP6, IL-9R et AhR : acteurs impliqués dans la régulation négative de la réponse immunitaire de type 2 au cours de l'asthme. - Direction : TOGBE Dieudonné, I.N.E.M. (UMR CNRS 7355) et RYFFEL Bernhard, I.N.E.M.

• **NADIRAS Cédric :** Étude des mécanismes de reconnaissance du transcrit dans la terminaison de la transcription Rho-dépendante. - Direction : BOUDVILLAIN Marc, C.B.M. (UPR CNRS 4301)

• **PEGARD Marie :** Nouveaux modèles pour la mise en œuvre de l'évaluation pan-génomique dans le programme d'amélioration du peuplier. - Direction : SANCHEZ-RODRIGUEZ Leopoldo, BioForA (UMR INRA 0588)

• **PERCEL Gwendoline :** Réponse des espèces lignicoles à la disponibilité des habitats en forêt tempérée : approche multi-échelles du micro-habitat au paysage. - Direction : BOUGET Christophe, IRSTEA (Nogent sur Vernisson)

• **SUTTER Thibault :** Étude des relations os/muscle et projet de courbes de référence de la densité minérale osseuse et de composition corporelle chez le jeune homme : Etude multicentrique française. - Direction : LESPESSAILLES Eric, I3MTO (EA université Orléans 4708) et TOUMI Hechmi, I3MTO

• **ZIADA Sonia :** Prédiction des constantes de cinétiques de complexes protéine-ligand. - Direction : BONNET Pascal, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

Université de Tours

• **ABDELRAHMAN Mohammed :** Application de l'électrophorèse capillaire pour le développement pharmaceutique de nanovecteurs magnétiques de siRNA (MSN) et pour la caractérisation de nanoparticules. - Direction : DOUZIECH Laurence (NMNS, EA 6295) et YOUSIF ABDALLAH ALKARIB SUAD Cotutelle avec l'Université de Gezira (Soudan)

• **ALIBRAN Emilie :** Corrélats neuronaux de la récupération en mémoire épisodique de l'enfance au vieillissement. - Direction : ISINGRINI Michel (CeRCA, UMR CNRS 7295) et GOMOT Marie (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **BERETTA Maxime :** Étude des propriétés fonctionnelles de la glycoprotéine d'enveloppe des variants transmis du VIH-1 et de leur évolution à l'échelle individuelle et populationnelle. - Direction : BRAIBANT Martine (MAVIVH, UMR Inserm U966)

• **BITAR Tania :** Étude épidémiologique, génétique et métabolomique des Troubles du Spectre Autistique au Liban. - Direction : ANDRES Christian (iBrain, UMR Inserm U1253) et HLEIHEL Walid (Université de Kaslik, Liban)

• **BOUMART Imane :** Régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle du gène US1 codant pour la protéine ICP22 du virus de la maladie de Marek. - Direction : DUPUY-PAPIN Catherine (ISP, UMR INRA 1282)

• **CADENA CASTANEDA Diana Carolina :** Étude du niveau d'expression du FCRN sur la réponse anti-tumorale : Impact sur les cellules Natural Killer (NK). - Direction : GOUILLEUX Valérie (GICC, EA-ERL CNRS 7001) et HEUZE-VOURC'H Nathalie (CEPR, UMR Inserm U1100)

• **CHAUVIN David :** Nouvelles stratégies de traitement de l'aspergillose. Ciblage d'Aspergillus fumigatus par des anticorps thérapeutiques et ciblage du microenvironnement fongique. - Direction : CHANDENIER Jacques et DESOUBEAUX Guillaume (CEPR, UMR Inserm U1100)

• **CNUDDE Thomas :** Nouvelle stratégie vaccinale basée sur l'utilisation d'anticorps thérapeutiques : Application à la toxoplasmose. - Direction : AUBREY Nicolas et MEVELEC Marie-Noelle (ISP, UMR INRA 1282)

• **DEBARE Héloïse :** Étude du potentiel adjuvant des glycosylphosphatidylinositols de Neospora caninum dans une stratégie de vaccination nanoparticulaire muqueuse anti-néosporose - Direction : DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise et DIMIER-POISSON Isabelle (ISP, UMR INRA 1282)

• **FIGIEL Sandy :** Effet des acides gras polyinsaturés sur l'agressivité du cancer de la prostate. Rôle de la signalisation calcique et de la transition épithélio-mésenchymateuse. - Direction : FROMONT-HANKARD Gaelle et MAHEO Karine (N2C, UMR Inserm U1069)

• **FOUCAULT Laura :** Évaluation des effets potentiels anti-inflammatoires et neuroprotecteurs d'un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine alpha 7 dans un modèle in vivo de neuroinflammation chez le rat. - Direction : ANTIER Daniel et CHALON Sylvie (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **GARRIDO Damien :** Impact des virus influenza aviaire faiblement pathogènes sur la réponse immune du poulet en réponse aux APEC. - Direction : SCHOULER Catherine (ISP, UMR INRA 1282)

• **GRANDCHAMP Anna :** Étude systématique et modélisation des dynamiques de mise en place des interactions ligand/récepteur dans la phylogénie des animaux. - Direction : MONGET Philippe (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE 7247)

• **GUINOISEAU Thibault :** Étude des propriétés génétiques et fonctionnelles des variants du virus de l'hépatite C lors d'évènements de transmission. - Direction : GAUDY-GRAFFIN Catherine (MAVIVH, UMR Inserm U966)

• **KAWTHARANI Ranin :** Synthèses ciblées de molécules fluorées : Applications. - Direction : ABARBRI Mohamed (PCM2E) et EL MASRI Mirvat, Cotutelle avec l'Université Libanaise (Liban)

• **KAZOUR François :** Étude des marqueurs olfactifs de différenciation des troubles affectifs. Différences entre la dépression bipolaire et unipolaire. - Direction : EL HAGE Wissam et ATANASOVA Boriana (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **KIZLIK Claire :** Anticorps anti-FP4/héparine et protéase : nouvelles stratégies thérapeutiques dans les Thrombopénies Induites par l'Héparine. - Direction : POUPLARD Claire (GICC, EA-ERL CNRS 7001)

• **KOUZI Farah :** Inhibition des jonctions gap dans l'hématopoïèse leucémique. - Direction : HERAULT Olivier (GICC, EA-ERL CNRS 7001) et AKL HAIDAR, Cotutelle avec l'Université Libanaise (Liban)

• **KOVARSKI Klara :** From eyes to brain : a cross-disciplinary approach of visual functioning in Autism Spectrum Disorder. - Direction : BATTY Magali (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **AIMI Narjis :** Influence du microbiote intestinal initial sur les comportements émotionnels et la mémoire chez la caille japonaise (Cortunix japonica). - Direction : LETERRIER Christine (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE 7247)

• **LAMENDOUR Lucille :** Modulation des fonctions des cellules dendritiques par des fragments d'anticorps. - Direction : VELGE-ROUSSEL Florence (GICC, EA-ERL CNRS 7001)

• **LEFORT Bruno :** Étude des mécanismes physiopathologiques dans le déficit en enzyme trifonctionnelle et approches thérapeutiques. - Direction : LABARTHE François (N2C, UMR Inserm U1069)

• **LEFORT Claudie :** Signalisation intercellulaire et rôle du récepteur purinergique P2Y11 en réponse à l'Ischémie/Reperfusion myocardique : Entre immunomodulation et cardioprotection. - Direction : ANGOULVANT Denis (T2I, EA 4245)

• **LEGRAND Marc :** Stimulation cérébrale transcrânienne dans le trouble de stress posttraumatique et la dépression majeure. Un traitement focal et chronique du cortex préfrontal dans deux modèles murins. - Direction : EL HAGE Wissam et BELZUNG Catherine (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **LEIS MENDIAS Miguel Alejandro :** Métabolisme énergétique chez un insecte hématophage. - Direction : LAZZARI Claudio et MENU Frédéric (IRBI, UMR CNRS 7261)

• **LEOBOLD Matthieu :** Démonstration fonctionnelle de la nature virale des particules sans ADN de la guêpe parasitoïde Venturia canescens. - Direction : DREZEN Jean-Michel (IRBI, UMR CNRS 7261) et VOLKOFF Anne Nathalie (DGIMI, INRA, Montpellier)

• **LIESECKE Franziska :** « Coupable par association » : Exploitation de ressources transcriptomiques pour la construction de réseaux de co-expression dédiés à l'élucidation de voies cellulaires. - Direction : PICHON Olivier (BBV, EA 2106)

• **LORMANT Flore :** Effets du stress chronique sur les systèmes de mémoire et la neurogénèse chez la caille japonaise : influence de l'émotivité. - Direction : LEVY Frédéric (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE 7247)

• **MAUREL Cindy :** Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique et rôle de la voie de SUMOylation dans l'agrégation de la protéine TDP-43. - Direction : VOURC'H Patrick (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **MAYOOUFI Atef :** Synthèse de composés hétérocycliques par une approche multicomposants. - Direction : THIBONNET Jérôme (SIMBA, EA 7502) et ROMDHANI-YOUNES Moufida, Cotutelle avec l'Université El Manar - TUNIS - (Tunisie)

• **MELLOUK Namya :** Étude de trois adipocytokines, adiponectine, visfatine et chémerine au niveau plasmatique et dans plusieurs tissus métaboliques et reproducteurs de différentes espèces. - Direction : DUPONT Joelle (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE 7247)

• **MILOUDI Lynda:** Application des techniques spectroscopiques vibrationnelles couplées aux analyses statistiques multivariées pour la caractérisation et l'objectivation des produits de soins cosmétiques. - Direction : MUNNIER Emilie et BONNIER Franck (NMNS, EA 6295)

• **PATIN Franck :** L'utilisation de la métabolomique dans un modèle murin de Sclérose Latérale Amyotrophique: de la compréhension des altérations métaboliques à la détermination de facteurs de réponse aux thérapeutiques. - Direction : BLASCO Hélène (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **ROUX Benjamin :** Caractérisation de la méthylation de l'ADN des cellules souches/stromales mésenchymateuses médullaires des hémopathies myéloïdes. - Direction : HERAULT Olivier (GICC, EA-ERL CNRS 7001)

• **SALMON-GANDONNIERE Charlotte :** Iohexol et fonction rénale en réanimation : contribution diagnostique et toxicité. - Direction : HALIMI Jean-Michel (T2I, EA 4245) et EHRMANN Stéphan (CEPR, UMR Inserm U1100)

• **SCHULTZ Eliette :** Diffusion d'ilots génomiques de multirésistance aux antibiotiques chez Proteus mirabilis. - Direction : CLOECKAERT Axel et MADEC Jean-Yves (ISP, UMR INRA 1282)

• **SILLERESI Silvia :** Structural Language and Nonverbal Ability Profiles in Monolingual and Bilingual Children with ASD. - Direction : TULLER Laurice et PREVOST Philippe (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **STEFIC Karl :** Diversité du Virus de l'Immunodéficience Humaine 1 (VIH-1) et évolution de la sensibilité aux anti-corps neutralisants : analyses au niveau individuel et au niveau populationnel. - Direction : BARIN Francis (MAVIVH, UMR Inserm U966)

• **TAHIR Shifa :** A docking-based method for in silico epitope determination. - Direction : POUPON Anne (PRC, UMR INRA-CNRS-IFCE 7247)

• **VALABLE Anne-Sophie :** Exploration du potentiel d'adaptation du poulet de chair pour optimiser l'utilisation du phosphore et du calcium alimentaires. - Direction : DUCLOS Michel (BOA, UMR INRA 0083) et LETOURNEAU MONTMINY Marie-Pierre. Cotutelle avec l'Université LAVAL, Québec (Canada)

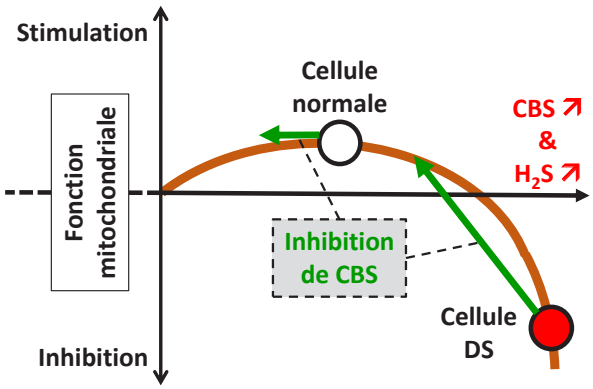
• **VETEL Steven :** Neuroinflammation et neuroprotection dans un modèle de maladie de Parkinson précoce (lésion à la 6-hydroxydopamine chez le rat). - Direction : CHALON Sylvie (iBrain, UMR Inserm U1253)

• **WARTENBERG Mylène :** Régulation de l'activité protéolytique des cathepsines à cystéine S et K par des inactivateurs/inhibiteurs chimiques et pseudopeptiques. - Direction : LALMANACH Gilles (CEPR, UMR Inserm U1100)

• **ZERMOGLIO Paula :** Physiologie et écologie du comportement du système hôte-parasitoïde : (Cyclocephala signaticollis Coleoptera : Scarabaeidae-Mallophora ruficauda Diptera : Asilidae). - Direction : LAZZARI Claudio (IRBI, UMR CNRS 7261) et CASTELO Karina, Cotutelle avec l'Université de Buenos-Aires (Argentine)

Trisomie 21, une avancée scientifique qui nourrit de nouveaux espoirs thérapeutiques

La trisomie 21 (HSA21) ou « Down syndrom (DS) est un des désordres chromosomiques les plus communs. Une de ces signatures biochimiques est un dysfonctionnement du métabolisme mitochondrial (*via* l'inhibition du complexe IV de la chaine de transport des électrons). Les inhibiteurs les mieux caractérisés du complexe IV sont le cyanure (inhibition irréversible) et le sulfure d'hydrogène H_2S (inhibition réversible). Depuis la découverte de l'origine génétique de la maladie en 1958 et les travaux publiés en 2003 par le Professeur Pierre Kamoun de l'unité de cytogénétique de l'Hôpital *Necker Enfants Malades* à Paris, les chercheurs suspectent que la surexpression du gène *CSB* (Cystathionine beta synthase) situé sur le chromosome 21 résulte en une concentration intracellulaire élevée d'H_2S qui pourrait être en partie responsable de la déficience intélectuelle chez les personnes touchées par DS. Une étude publiée en septembre 2019 et menée par le Professeur Csaba Szabo de la faculté des Sciences et Médecine de l'Université de Fribourg en Suisse vient de confirmer cette hypothèse en démontrant que dans des fibroblastes DS la toxicité du gaz H_2S et des polysulfures produits en excès suite à une surexpression du gène *CSB* sont responsables d'un dysfonctionnement mitochondrial (chute des fonctions respiratoires tels que le transport des électrons, la consommation d'oxygène et la production d'ATP). L'inhibition de CSB par l'aminooxyacétate (AOAA) permet de restaurer les fonctions mitochondriales dans les cellules DS. L'inhibition de la respiration mitochondriale par H_2S étant un processus biochimique réversible, il est maintenant intéressant d'aller étudier en quoi une inhibition pharmacologique de CBS peut corriger *in vivo* certains défauts fonctionnels associés à la trisomie 21. À suivre…



B.C.

Pour en savoir plus : Kamoun P. et al. (2003) *Am.J. Med. Genet. A.* **116A** (3), 310 ; Panagaki et al. (2019) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **116** (38), 18769.

Le collagène de méduse pour la médecine régénérative ?

Jellagen (www.jellagen.co.uk), jeune entreprise britannique de biotechnologie marine basée à Cardiff, a lancé le 10 septembre 2019 le premier Hydrogel de collagène de méduse purifié, conçu pour la culture cellulaire 3D et l'ingénierie tissulaire.

https://www.futura-sciences.com

Jellagen
MARINE BIOTECHNOLOGIES

Le collagène de méduse constitue en effet la matrice chimique amont de tous les collagènes des mammifères et des humains. Il est bio résorbable, à faible immunogénicité, exempt de prions ou de vecteurs de maladies et contient un nombre de miARN non spécifiques significativement plus faible que dans le collagène dérivé des mammifères.

J.-C.C.

Pour en savoir plus : Pugliana *et al.* (2017) *J. Stem Cell Res.Therapy* **7** (4) -1000382.

L'ADN de pépins de raisin de l'époque romaine révèle des parentés inattendues avec des cépages modernes

Pour les amateurs (ou non) de vin, un intéressant article paru dans *Nature Plants*.

Quels étaient les cépages en vogue aux temps anciens ? Ressemblaient-ils à ceux que nous cultivons aujourd'hui ? Un consortium international impliquant l'Inra, le CNRS et l'Université de Montpellier1, vient d'offrir un regard nouveau sur la viticulture à l'époque romaine et médiévale.

Les chercheurs ont séquencé l'ADN de 28 pépins retrouvés dans des sites archéologiques en France, puis ont comparé leur génome à celui de cépages modernes. Ils ont ainsi retrouvé le Savagnin blanc (ou Traminer) un cépage populaire dans le Jura, dans un site archéologique datant du Moyen-Âge, près d'Orléans. Ils ont aussi établi des liens de parenté entre des cépages comme le Pinot Noir et la Syrah et des variétés romaines. Ces recherches, publiées le 10 juin 2019 dans *Nature Plants*, ouvrent la voie à une véritable généalogie des cépages et offrent de nouvelles perspectives sur les caractéristiques des vins anciens.

Les naturalistes romains comme Pline l'Ancien ont décrit en détail les variétés de raisin cultivées au premier siècle avant notre ère. Mais il était impossible, jusqu'à présent, d'établir des liens généalogiques entre cépages anciens et modernes et de connaître l'origine des vignes actuelles.

Ces travaux permettent en outre d'en savoir plus sur les techniques viticoles en place dès l'époque romaine. Les chercheurs ont montré que des pépins retrouvés sur deux sites romains contemporains, mais distants de 600 kilomètres, correspondent au même cépage. Ils confirment ainsi que les viticulteurs d'il y a 2000 ans savaient maintenir et propager leurs cépages grâce au bouturage et au greffage, exactement comme le font les producteurs de vin d'aujourd'hui.

J.-C.C.

Pour en savoir plus : Ramos-Madrigal *et al.* (2019) *Nature Plants* **5** (6), 595-603.

Plastique en mer, les solutions sont à terre

Suite au constat alarmant de l'omniprésence dans les mers et océans de fragments de microplastiques (0.2-5 mm de diamètre), il semble que 80% de cette pollution en mer soit d'origine terrestre et soit acheminée par nos grands fleuves. Après avoir montré l'existence de la pollution par les microplastiques en mer Méditerranée en 2014, la découverte de l'importante zone d'accumulation dans l'océan Arctique en 2017 et l'identification de la biodiversité associée dans le « Vortex » du Pacifique Nord, la goélette de la Fondation Tara Ocean avec le soutien de ses partenaires (l'EMBL et le CNRS) est repartie pour 6 mois de campagne.

Fondation tara océan explorer et partager

Elle sillonnera entre eau salée et eau douce plusieurs façades de l'Europe et explorera 10 grands fleuves européens. Cette nouvelle mission de Tara Océan sous la direction scientifique de Jean-François Ghiglione (Directeur de recherche CNRS, Observatoire Océanique de Banyuls) aura pour objectif d'apporter des réponses à (i) D'où viennent les déchets plastiques ? (ii) Sous quelles formes arrivent-ils en mer ? (iii) Où faut-il concentrer nos efforts pour stopper leurs flux ? (iv) Quels impacts ont-ils sur la biodiversité marine et le vivant ? Mieux évaluer les sources des microplastiques et leur devenir en mer est un enjeu scientifique et politique qui permettra de lutter plus efficacement contre cette pollution – tout en avançant dans le recyclage, la réduction, le réemploi et la réparation – et de contribuer au débat et aux actions de l'économie circulaire. À suivre…

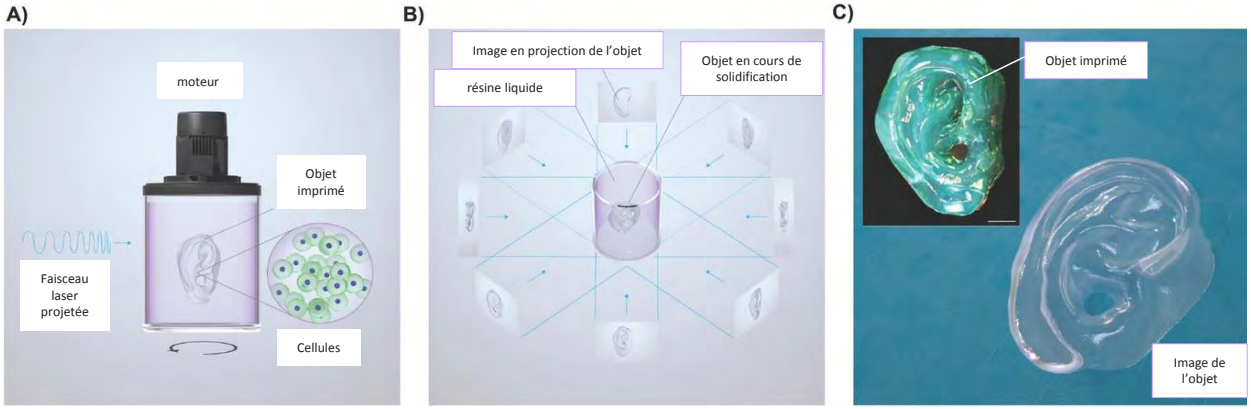
B.C.

Bio impressions volumétriques complexes de tissus vivants en seulement quelques secondes

Créer des tissus et organes qui peuvent être utilisés par la suite pour développer et tester de nouveaux médicaments, réparer les tissus endommagés et même remplacer des organes entiers dans le corps humain est possible en utilisant les imprimantes 3D qui fonctionnent couche par couche (voir lettre n°67, Bio impression 3D de peau fonctionnelle humaine: production et analyse *in vivo*). Cependant cette technique souffre à l'heure actuelle d'un défaut de création de forme libre, d'une viabilité cellulaire peu élevée et d'une relative lenteur.

Des chercheurs du Laboratoire des dispositifs photoniques appliqués (LAPD) de l'Ecole Polytechnique de Lausanne, en collaboration avec des collègues de l'Université d'Utrecht, ont mis au point une technique optique qui ne prend que quelques secondes pour « sculpter » des formes d'organe dans un hydrogel biocompatible renfermant des cellules souches.

Pour ce faire, un faisceau laser est projeté dans le cylindre d'hydrogel en rotation et aux endroits où l'énergie lumineuse est concentrée le gel se solidifie ; ainsi en quelques secondes apparaît l'organe en 3D. Les cellules souches n'apparaissent pas affectées et sont alors introduites les cellules endothéliales qui vont servir à vasculariser l'organe.



Ce procédé a notamment permis de construire des organes de plusieurs cm, tel que valve cardiaque, un ménisque et une partie de fémur.

H.S.

Pour en savoir plus : Bernal *et al.* (2019) *Advanced Materials*, 1904209.

Chimex fête ses 80 ans

L'entreprise tourangelle Chimex, filiale de l'Oréal, a été créée en 1938 par Eugène Schueller. A cette occasion, en juillet dernier, les portes de Chimex se sont entrouvertes. C'est en 1994 qu'a été construite, à Notre-Dame-d'Oé près de Tours, l'usine de biotechnologie où sont employées sept personnes pour la production de plancton thermal. Sur le site, on étudie le passage du stade du laboratoire à celui de la production industrielle avec toutes les précautions d'hygiène et de sécurité nécessaires concernant la culture d'un microorganisme fragile. Il s'agit de produire à grande échelle des actifs que l'on retrouvera dans certains produits de cosmétique et de protection solaire de la gamme L'Oréal diffusée mondialement.

J.-C.C.

32e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

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

En Touraine: Château de Montrésor

10-11 Octobre 2019

Seillac (Loir et Cher)

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

Centre-Val de Loire
www.regioncentre-valdeloire.fr

32e colloque de Biotechnocentre - Sponsors

BIO TECHNO CENTRE

Le 32e colloque de Biotechnocentre a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.

Secteur public

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

Secteur privé

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

Pour toute information, contacter
Christian ANDRES, Président de Biotechnocentre ou ***Nathalie RICHE***, Secrétariat
Adresse : Faculté de Pharmacie, Université François Rabelais, 31 avenue Monge, 37200 Tours
Email : christian.andres@univ-tours.fr ou biotechnocentre@sfr.fr