



- **Éditorial de Catherine Taragnat**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis Janvier 2022
 - Les doctorants de l'ED549 à l'honneur au 33^e colloque
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
 - Dr Franciska Erdő, NMNS, Tours
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - UMR 7311 CNRS-Univ Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) Orléans
- **Nouvel équipement en Région Centre-Val de Loire**
 - Micro-spectromètre Raman vivo, gen2-SCA (RiverD International BV, Pays-Bas) - EA6295 NMNS, Faculté de Pharmacie, Université de Tours
- **Spécificités régionales**
 - Les différentes instances régionales impliquées dans le développement économique et industriel, un relais essentiel à la recherche académique (Présentation de la CMER)
 - Artimmune, une société orléanaise issue de l'expertise scientifique du laboratoire d'Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires du CNRS
 - Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2021 (APR IR 2020)
- **Liste des thèses soutenues en 2021**
- **Brèves Biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Paul Bigot ; Franck Bonnier ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Kévin Brugemann ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Christophe Delehedde ; Agnès Delmas ; Flavie Derouin Tochon ; Franciska Erdő ; Quentin Gros ; Florian Guillou ; Nathalie Guivarc'h ; Ludovic Jami ; Louis Jolivet ; Hichem Kichou ; Sarah Lobet ; Jérémy Magand ; Aurélien Montagu ; Emilie Munnier ; Jennifer Perrin ; Gilles Pilate ; Thomas Rochette-Castel ; Sylvain Routier ; Henri Salmon ; Noria Segueni ; Catherine Taragnat ; Ophélie Teteau ; Dieudonnée Togbe ; Josip Tomas ; Marie-Claude Viaud-Massuard

Président : Catherine Taragnat - Responsable éditorial : Bertrand Castaing Secrétariat : Nathalie Riche



Chères et chers collègues, chères doctorantes, chers doctorants,

Les acteurs de la recherche scientifique ont besoin d'échanges pour alimenter leur réflexion et stimuler leur créativité. Cette nécessité est au cœur des préoccupations de Biotechnocentre qui réunit chercheurs, enseignants-chercheurs, doctorants du secteur public et privé de la Région Centre Val de Loire œuvrant autour des biosciences. En 2020, un virus du nom de Sars-Cov2 a envahi la planète et paralysé bon nombre d'activités. Les rencontres scientifiques et les congrès n'y ont pas échappé. Mais c'était sans compter sur l'adaptabilité humaine qui a su s'emparer des outils de communication à distance pour préserver les rendez-vous, à l'instar de Biotechnocentre sous l'égide de Bertrand Castaing, président en 2020 et 2021. Le développement d'un vaccin a également permis le retour à une activité en présentiel et la fin, nous l'espérons, de cette parenthèse inédite. Ainsi, nous nous sommes réjouis de la tenue du colloque annuel les 7 et 8 octobre 2021 à Center Parcs en Sologne (Domaine Les Hauts de Bruyère). Le succès a été au rendez-vous avec 161 participants dont plus de la moitié de doctorants de l'école doctorale 549 SSBCV qui se sont retrouvés autour d'un programme riche et de conférenciers enthousiasmants. La qualité des présentations de nos chercheurs juniors a été relevée et a donné lieu à 2 prix pour les meilleures communications orales, 7 prix pour les meilleurs posters et 3 prix pour les meilleurs pitches. Je vous invite à découvrir dans cette lettre d'information les informations s'y rapportant. Le partenariat entre l'école doctorale 549 SSBCV a montré encore une fois sa pertinence. Cela me donne l'occasion de remercier les deux directeurs de l'ED, Thierry Moreau et Agnès Delmas, qui nous ont accompagnés plusieurs années et nous ont apporté leur concours précieux et indispensable. Désormais, Florian Guillou et Hélène Bénédicti, nouveaux directeur et directrice-adjointe de l'ED 549 SSBCV leur succéderont. Pour ma part, je prends le relais de Bertrand Castaing à la présidence de Biotechnocentre pour les 2 prochaines années. J'en profite pour le remercier pour son efficacité, son dynamisme et sa capacité à rebondir face à la situation inattendue à laquelle nous avons été confronté.

Cette année 2022 sera marquée par le retour en présentiel de la 7^e Journée Thématique organisée par Biotechnocentre le 17 juin à Olivet. Le thème retenu « Exosome & Epigénétique : comment l'environnement se joue de nos gènes » est prometteur d'échanges passionnants. Il réunira des orateurs de la Région Centre Val de Loire et extérieurs à la région sur des sujets variés et complémentaires soulignant l'impact des facteurs environnementaux sur la physiologie et la santé des animaux et des plantes, notamment via des modifications épigénétiques.

Un rendez-vous fort et important de notre réseau thématique de recherche (RTR) est le colloque annuel, marqué par notre « biodiversité » scientifique qui en fait sa richesse. Celui de cette année, le 34^e du nom, se déroulera les 20 et 21 octobre à la Ferme de Courcimont à Nouan-le-Fuzelier (Loir-et-Cher). Comme précédemment, scientifiques seniors et juniors se retrouveront pendant 2 jours autour d'un programme faisant place à des chercheurs du secteur public et privé de la Région Centre Val de Loire, chercheurs confirmés ou en devenir, ainsi qu'à des conférenciers extérieurs. Nous n'oublions pas d'y inviter la convivialité, source de partage indéniable. Fidèles à leurs promesses, les colloques précédents ont vu naître des collaborations entre spécialistes de différents domaines, stimulant ainsi la recherche et l'innovation en Région Centre Val de Loire.

Le retour à la vie sociale et des voyages nous a permis cette année de lancer l'appel d'offre pour des bourses de mobilité européenne octroyées à des doctorants, promis depuis 2019 mais interrompu dans sa mise en application pour cause COVID. En cette première partie d'année, deux doctorants, Manon Ferrier (Laboratoire BBV, Tours) et Ludovic Jamon (IRBI, Tours) en bénéficient pour des séjours respectifs en Pologne et en Italie. Je leur souhaite de profiter pleinement de cette opportunité pour développer leurs compétences et leur réseau. Un nouvel appel d'offres sera lancé prochainement pour de nouvelles bourses.

Enfin, au nom du conseil d'administration de Biotechnocentre, il me tient à cœur d'adresser tous mes remerciements au conseil régional Centre Val de Loire pour son soutien financier sans lequel il ne nous serait pas possible d'organiser les journées thématiques et les colloques. En raison de la pandémie, le conseil régional vient de prolonger d'un an la convention de notre RTR qui prendra fin en décembre 2023. Nous espérons que, pour le futur, le conseil régional poursuivra sa stratégie de soutien financier à la recherche et à notre réseau, indispensable à la poursuite de l'animation scientifique proposée par Biotechnocentre dans le domaine des biosciences en Région Centre Val de Loire. Nos remerciements s'adressent également au CNRS, à INRAE, aux Universités d'Orléans et de Tours ainsi qu'aux entreprises régionales qui soutiennent fortement nos actions.

Je ne terminerai pas sans vous remercier vous, membres du CA de Biotechnocentre, intervenants et participants à notre JT et/ou colloque. Grâce à vous, notre réseau connaît une vie dynamique et permet de mettre en lumière la recherche régionale. Nous serons ravis de vous retrouver à nos prochaines manifestations.

En attendant, je vous souhaite bonne lecture de cette lettre riche d'informations sur l'actualité des Biosciences en Région Centre-Val de Loire.

Bien à vous

Catherine Taragnat
Présidente de Biotechnocentre

Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis janvier 2021



Le bureau

Présidente

- **Catherine Taragnat**, Directeur de recherche INRA, UMR PRC

Vice-Président.e.s

- **Émilie Munnier**, Professeur, NMNS, Université de Tours
- **Marc Bertrand**, Chef de Département « Recherche Biopharmaceutique », Technologies Servier, Orléans

Trésorier

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

Secrétaires

- **Dieudonnée Togbé**, Professeur, INEM, CNRS Université d'Orléans
- **Émilie Munnier**, Professeur, NMNS, Université de Tours

Autres membres

- **Luigi Agrofroglio**, Professeur, ICOA UMR7311, Université d'Orléans-CNRS
- **Christian Andrès**, Professeur, INSERM U1253, CHU, Tours
- **Franck Brignolas**, Professeur, EA 1207, Université d'Orléans
- **Norbert Bromet**, Directeur Honoraire Biotec Centre, Orléans
- **Bertrand Castaing**, Directeur de recherche CNRS, CBM Orléans - *Responsable éditorial de la lettre d'information*
- **Jean-Louis Dacheux**, Directeur de Recherche Honoraire CNRS - *Responsable logistique colloque*
- **Nathalie Guivarc'h**, Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours
- **Denis Marchand**, Chef de projets « Innovation-Biomédicaments », Polepharma, Tours
- **Aurélien Montagu**, Scientific Relations Manager, Le Studium, Orléans
- **Gilles Pilate**, Directeur de recherche INRA, UR0588 AGPF, INRA Orléans-Ardon

- **Henri Salmon**, Directeur de Recherche Honoraire INRA, Tours-Nouzilly - *Responsable du site web*
- **Marie-Claude Viaud-Massuard**, Professeur, EA 6306, Faculté de Pharmacie, Université de Tours

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

- **Hélène Bénédicti**, Directrice adjointe, Directrice de recherche CNRS, CBM Orléans, Responsable à l'Université d'Orléans
- **Florian Guillou**, Directeur, Professeur, Université de Tours, UMR -CNRS INRAE 7247 - Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC)

Membres invités permanents

- **Anne Besnier**, vice-Présidente du conseil régional Déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche
- **Catherine Dagorn-Scaviner**, Chargée de mission recherche au Conseil régional du Centre-Val de Loire (représentant Nicolas Dubouloz - Directeur de la Recherche et de la Technologie du Conseil Régional du Centre-Val de Loire)
- **Stéphane Cordier**, Professeur de Mathématiques Appliquées de l'Université d'Orléans et Délégué régional adjoint à la recherche et à la technologie - DRRT Adjoint (MESRI/DGRI)
- **Pascal Bonnet**, Professeur et Vice-président du conseil académique en charge de la commission de la recherche de l'Université d'Orléans
- **Catherine Beaumont**, Vice-présidente en charge de la commission de la recherche (SST) et des relations avec les grands organismes

Membres d'Honneur

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

Bienvenue aux nouveaux membres du conseil d'administration



Émilie Munnier

est professeur à la faculté de Pharmacie de Tours où elle enseigne la pharmacie galénique et la cosmétologie depuis plus de dix ans. Elle est également chercheur au sein de l'équipe de recherche EA6295 Nanomédicaments et nanosondes. Après son diplôme de docteur en pharmacie, elle a obtenu un doctorat en Sciences de la vie et de la santé à l'Université de Tours traitant des nanotechnologies pour la santé et finalement son habilitation à diriger des recherches en 2016. Utilisant ses compétences en formulation et chimie analytique, elle se consacre actuellement à l'encapsulation de molécules actives pour améliorer leur pénétration dans la peau, mais également maîtriser leur interaction avec les ingrédients d'un produit fini pharmaceutique ou cosmétique. Elle a été coordinatrice de plusieurs projets de recherche impliquant des acteurs de l'industrie cosmétique, et participe actuellement aux projets PIERIC et MINIONS, qui font partie du programme régional de recherche ARD CVL Cosmétosciences. L'objectif est d'abord de développer des formulations innovantes, puis d'améliorer l'analyse des tissus exposés par des méthodes de spectroscopie vibrationnelles, afin d'élucider le mécanisme d'action et de mesurer l'efficacité de ces formulations.



Dieudonnée Togbe

professeure d'immunologie à l'Université d'Orléans depuis septembre 2020, est co-responsable du groupe «Allergie, infection respiratoire et immunité» du laboratoire INEM, Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires (UMR 7355 CNRS et Université d'Orléans). Après un doctorat en immunologie en 2007, elle a contribué en 2010 à la création de la Startup Artimmune en prenant la direction des activités de service et recherche dans le domaine de l'inflammation pulmonaire, puis soutenu son habilitation à diriger la recherche (HDR) en 2014. En 2018, elle a été nommée directrice du laboratoire commun ArtInem entre Artimmune et l'INEM, afin de développer un programme de recherche conjoint et lier des interactions dynamiques avec les partenaires industriels, biotechnologies et pharma. Sa recherche actuelle concerne la compréhension des phénomènes d'exacerbation des inflammations pulmonaires par les polluants et infections en utilisant des approches expérimentales in vitro et in vivo. D Togbe coordonne le projet ANR PlatdeDNA sur le rôle des plaquettes et des senseurs d'acides nucléiques dans la physiopathologie de l'infection par le virus SARS-Cov-2 et le projet ExasPiR17 financé par la Région Centre Val de Loire sur les mécanismes d'exacerbation de l'asthme neutrophilique par les polluants et infections virales.

Le 33^e colloque de Biotechnocentre



Crédit Photos Jean-Louis Dacheux

Instants choisis au 33^e colloque de Biotechnocentre
Center Parcs, 7-8 octobre 2021

Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 33^e colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard, Biotechnocentre a établi en 2012 un partenariat fort avec l'École Doctorale 549 'Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant' commune aux Universités d'Orléans et de Tours. Biotechnocentre participe ainsi à l'animation de l'ED549. Suite à la crise sanitaire, le 33^e colloque devant avoir lieu en octobre 2020 a été annulé et reporté en 2021. Le 33^e colloque a finalement rassemblé plus de 150 participants et proposé 19 conférences les 7 et 8 octobre 2021 à Center Parcs (Sologne). Comme nous en avons l'habitude depuis 2012, un appel à résumé a été lancé par l'ED549 au printemps 2021. Les membres du Bureau ont retenu 9 doctorants pour des présentations orales réparties équitablement dans les cinq filières de l'ED, 54 doctorants pour des présentations par affiche et 27 présentations courtes d'affiches (communications « pitch »). 2 prix de 750 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues), 7 prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches de chaque filière et 3 prix de 100 € ont été attribués aux meilleures présentations « pitch ». Les membres du bureau de l'ED549 et du Conseil d'Administration de Biotechnocentre, tiennent à vivement remercier tous les doctorants qui ont participé au 33^e Colloque. Nous avons tous apprécié la qualité scientifique de vos présentations, le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au 34^e colloque qui se tiendra les 20 et 21 octobre 2022 au Village de Vancance « La Ferme de Courcimont » à Nouan le Fuselier (41).

• Prix « Communication orale »

« Décryptage des possibles mécanismes centraux d'action du β Nerve Growth Factor (β NGF) dans l'induction de l'ovulation chez la souris »

Le déclenchement de l'ovulation requiert une cascade complexe d'événements où les neurones à GnRH jouent un rôle clé. Chez les mammifères, l'ovulation peut avoir lieu de façon spontanée ou être induite par un accouplement. Le β Nerve Growth Factor (β NGF) a été décrit, comme étant le facteur déclenchant l'ovulation chez les espèces à ovulation induite. En utilisant le modèle murin, nous cherchons à vérifier si le β NGF peut déclencher l'ovulation chez les espèces à ovulation spontanée et à comprendre les mécanismes sous-jacents.

Grâce à diverses approches in vivo et immunohistochimique, nous avons montré que le β NGF peut induire l'ovulation. Cet effet nécessite l'intervention des neurones à GnRH et possiblement des neurones à Kisspeptine (Kp). Dans l'hypothalamus, le récepteur p75NTR du β NGF a été retrouvé dans l'organe vasculaire de la lame terminale (OVL), le noyau arqué (ARC), l'éminence médiane (ME). Parmi les cellules exprimant p75NTR, on trouve des neurones et des tanocytes. Parmi les neurones exprimant p75NTR, aucun n'exprime la GnRH ou la Kp.



En conclusion, l'action de la GnRH et probablement de la Kp sont requise pour permettre au β NGF d'induire l'ovulation chez la souris, mais le β NGF n'agit pas directement sur les neurones à GnRH ni sur les neurones à Kp.

Flavie DEROUIN TOCHON (PRC, UMR0088

INRAE-Université de Tours, Nouzilly)

« Biotechnocentre est un évènement qui permet de s'ouvrir à de nouvelles thématiques parfois éloignées de nos sujets de thèse. La convivialité de cet évènement est propice aux riches échanges scientifiques et au partage des expériences de chacun. »

• Prix « Communication orale »

« Développement de cellules usines de levure pour la sécurisation de la production de l'anticancéreux ETOPOSIDE »

L'ETOPOSIDE est employée dans de nombreuses chimiothérapies. C'est un dérivé de podophyllotoxine extraite des rhizomes de *Podophyllum hexandrum*. La forte demande en ETOPOSIDE occasionne de longues périodes de pénuries d'approvisionnement. Mes travaux de thèse CIFRE visent à créer une souche de levure capable de convertir de la yatéine hautement biodisponible en un substrat directement utilisable pour la production d'ETOPOSIDE. Pour ce faire, les gènes de biosynthèse issus de *P. hexandrum* ont été intégrés, via le système CRISPR/Cas9, dans le génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. La balance des copies de gènes transférés et l'optimisation de l'activité catalytique de l'étape terminale catalysée par une cytochrome P450 ont permis une optimisation majeure du flux métabolique aboutissant à un rendement de 100% de bioconversion de la yatéine fournie aux levures. L'optimisation de cette dernière étape s'est portée sur la substitution du domaine transmembranaire d'ancrage au réticulum endoplasmique, le criblage d'isoformes ou d'orthologues de l'enzyme ou l'emploi d'une cytochrome P450 réductase spécifique de *P. hexandrum*. A terme, cette souche sera transférée au groupe Axyntis pour une culture en bioréacteur de haute contenance afin de sécuriser l'approvisionnement en ETOPOSIDE.



Jennifer PERRIN (EA 2106 - BBV - Université de Tours)

« *Ce colloque Biotechnocentre fût une expérience très enrichissante pour moi puisqu'il a été mon premier colloque en présentiel suite à la crise sanitaire et, enfin l'occasion de partager mes connaissances avec d'autres scientifiques, mais aussi d'apprendre beaucoup de choses et de rencontrer une communauté particulièrement sympathique. Merci encore à tous les organisateurs d'avoir permis aux doctorants présents de découvrir ce partage et cette convivialité ! Je reviendrai l'année prochaine !* »

• **Prix « Affiche » Filière A**

« *Impact of human cathepsin S upregulation on the integrity of epithelial barriers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* »

La BPCO, 3^e cause de mortalité dans le monde, est une pathologie respiratoire chronique causée majoritairement par la consommation de tabac. Elle conduit à une perte progressive et irréversible de la capacité respiratoire. À cela s'ajoutent des phases d'exacerbations de la pathologie correspondant à des infections bactériennes et/ou virales favorisées par la perméabilisation de l'épithélium pulmonaire observée au cours de la BPCO. Une précédente étude au laboratoire a montré le rôle délétère de la cathepsine S lors de la BPCO où elle participe à l'emphysème. Dans ces travaux l'analyse de biopsies de patients a permis d'identifier une altération du niveau de certaines protéines de jonctions. Altérations corrélées avec le statut tabagique des patients, le grade de la pathologie mais aussi avec l'activité cathepsine S retrouvée dans les tissus. De nouvelles études, notamment au moyen de coculture de cellules épithéliales et de macrophages, ont permis de valider ces résultats ainsi que d'identifier les mécanismes moléculaires associés. Ces résultats permettent de mettre en avant le rôle critique de la cathepsine S dans la désorganisation de l'épithélium pulmonaire au cours de la BPCO renforçant son statut de cible thérapeutique dans cette pathologie.



Paul BIGOT (INSERM, UMR1100, CEPR, Université de Tours)

« *Biotechnocentre est une excellente opportunité de découvrir la recherche en région Centre dans toute sa diversité permettant un échange de point de vue particulièrement enrichissant. La qualité des*

intervenants et le dynamisme des participants ma particulièrement enthousiasmé. »

• **Prix « Affiche » Filière B**

« *Développement d'anticorps armés originaux dans le traitement des cancers du sein* »

L'arsenal thérapeutique dédié aux cancers du sein (CS) et en particulier aux cancers du sein triple négatif (CSTN) est limité. Il existe un fort besoin en nouvelles cibles thérapeutiques et thérapies. Notre objectif est de concevoir et développer de nouvelles stratégies chimio-thérapeutiques vectorisées pour la prise en charge de ces pathologies.

Pour créer des « Antibody Drug Conjugate (ADC) » innovants, plusieurs éléments sont importants et peuvent être optimisés : (i) l'anticorps et (ii) son format, (iii) le lien chimique et (iv) l'agent cytotoxique. Le premier aspect abordé est l'identification d'un nouvel anticorps anti - « antigène TNBC » d'intérêt. Pour ce faire, une méthode innovante in silico a été utilisée afin de réduire le temps et le coût de développement. La société MABSilico a ainsi généré, à partir des séquences d'un anticorps commercial, plusieurs domaines variables lourds et légers via son outil MAbSubstitute. Après production en format Fab et purification, un candidat a montré une affinité vis-à-vis de l'antigène. Par la suite, cet anticorps nouvellement créé fera l'objet d'une maturation, afin de présenter des qualités optimales en termes d'affinité,



d'expression, de stabilité, etc. Des formats originaux dérivant de cet anticorps « propriétaire » optimisé seront alors générés, puis conjugués par le GICC pour permettre de générer des « Fragment-Drug Conjugates » (FDCs). Ils seront par la suite validés in vitro et in vivo en partenariat avec l'unité EA6295.

Louis JOLIVET (ISP, UMR1282 INRAE-Université de Tours, Nousilly)

« *Après ces temps riches en faible interaction social, le Biotechnocentre a été une bouffée d'air frais. Avec convivialité, cet événement a été l'occasion de se réunir autour de la science. L'on y découvre nombre de thématiques variées, parfois loin de nos intérêts premiers mais toujours intéressantes. Ce fut également une bonne occasion de parfaire son réseau.* »

• **Prix « Affiche » Filière C**

« *Messenger RNA Transfection of Dendritic cells with Mannosylated Lipopolyplexes: Impact of the Surface Charge on the Binding, Uptake, and mRNA Expression* »

With our original Tri-Mannosylated lipid capable of targeting the mannose receptor on dendritic cell surface, we developed cationic and neutral lipopo-

lyplexes (LPR) for mRNA delivery. Our data show that cationic Tri-Man LPR are able to keep selectivity toward DCs despite their highly positive charge. Interestingly, large amount of Tri-Man in LPR appear to be unfavorable for mRNA transfection despite better internalization. Our results suggest that binding through mannose receptor leads to their accumulation in acidic compartments, where RNA sensing appears to be stronger. On the other hand, late



endosomes and lysosomes are essential for mRNA transfection, thanks to mTOR signaling. Our data suggest that LPR with lower amount of Tri-Man made with modified mRNA could be a good combination to get both a good specificity toward DCs and an efficient mRNA translation.

Christophe DELEHEDDE (CBM, UPR4301 CNRS Orléans)

« *Biotechnocentre m'a permis d'apprendre et d'échanger avec des personnes dans des domaines de recherches très variés, idéal pour la culture scientifique comme pour faire avancer des projets.* »

• **Prix « Affiche » Filière C**

« *Le réarrangement de Lossen enzymatiquement induit, comme outil de bio-conjugaison et de marquage sélectif* »

Les glucosinolates sont des métabolites secondaires soufrés dont la structure est basée sur une unité de bêta-D-glucopyranose liée par une fonction O-sulfatée (Z)-thiohydroximate à un aglycone variable. Ils sont présents dans tous les légumes crucifères et jouent un rôle important dans le mécanisme de défense de ces plantes contre les prédateurs éventuels. Hydrolysés par la myrosinase, les glucosinolates sont des pré-curseurs des isothiocyanates, passant d'un système stable, non toxique et soluble dans l'eau à quelque chose de toxique. De plus, ces isothiocyanates présentent une grande activité envers des cibles biologiques et n'est pas soluble dans l'eau. Ce système unique enzyme-substrat peut être appliqué dans différents systèmes de bioconjugaison - synthèse de néoglycoprotéine, marquage sélectif de protéines ou fonctionnalisation de nanoparticules.



Josip TOMAS (ICOA, UMR 7311 Université d'Orléans-CNRS, Orléans)

« *Le Biotechnocentre vous offre une occasion exceptionnelle de présenter et de discuter, dans un cadre*

convivial, de vos travaux avec d'autres doctorants ainsi qu'avec des chercheurs confirmés issus de divers horizons scientifiques. »

• **Prix « Affiche » Filière C**

« *Synthèse de nouveaux Dinucléosides Cycliques: une perspective pour de nouveaux modulateurs de STING ?* »

STING est la protéine centrale de la voie de signalisation cGAS-STING. Sa modulation activant la réponse immunitaire innée (sécrétion d'interférons type I puis d'IP-10), STING est considérée comme une nouvelle cible attractive pour traiter les infections et les cancers. Le dinucléotide cyclique 2',3'-GMP-AMP (cGAMP) est un agoniste naturel endogène de STING ayant des activités antivirales reconnues, mais ses propriétés physico-chimiques limitent son utilisation en thérapie (faible biodisponibilité). De fait, synthétiser de nouveaux analogues neutres de cGAMP corrigeants ses défauts sont nécessaires.

Nous rapportons ici la synthèse de deux analogues de cGAMP originaux, ayant un triazole et une chaîne insaturée comme nouveaux liens 3',3'-internucléotidiques. Cette synthèse convergente implique trois étapes clés : une cycloaddition 1,3-dipolaire, une macrocyclisation via une métathèse cyclisante et une



double N-glycosylation dans les conditions de Vorbrüggen. Ces composés synthétisés ont été testés in vitro sur des macrophages où la sécrétion d'IP-10 induite par l'interféron de type I a été mesurée : ces derniers ne présentent aucune activité agoniste ou antagoniste de STING.

Jérémie MAGAND (ICOA, UMR 7311 Université d'Orléans-CNRS, Orléans)

« *Colloque très intéressant où de nombreux domaines scientifiques se croisent et permettent des échanges de qualité et très riches, permettant une plus grande ouverture d'esprit et d'acquérir des connaissances sur des sujets qui peuvent être très concrets comme plus théoriques.* »

• **Prix « Affiche » Filière D**

« *Phénomènes physico-chimiques dans le transport atmosphérique des phéromones* »

La communication chimique dans l'atmosphère est centrale pour de nombreux insectes et plantes mais la compréhension complète du parcours emprunté par ces molécules-signal n'est pas atteinte. Des lacunes persistent dans notre compréhension du comportement physico-chimique de ces molécules dans l'air. Le rôle des équilibres de phase, de l'adsorption sur les surfaces ou de la réactivité des phéromones dans l'atmosphère est encore peu connu. Nous nous

intéresserons ici en particulier à l'adsorption des phéromones sur les aérosols, les phéromones pouvant ainsi être transportées sur de longues distances de manière groupées. Nous verrons comment la



modélisation de ces mécanismes, de l'échelle moléculaire à celle de la communication chimique, nous permet de quantifier l'importance de ces effets et de mieux rendre compte de la complexité de la communication phéromonale dans les écosystèmes.

Ludovic JAMI (IRBI, CNRS - Université de Tours)

« Ce congrès fut l'occasion pour moi de voir des sujets enrichissants et très variés. C'était un témoignage de la vivacité de la recherche en région centre et le cadre conviviale et stimulant m'a permis de mieux appréhender mon environnement scientifique régional. Merci encore aux organisateurs ! »

• **Prix « Affiche » Filière E**

« Modélisation de la pharmacocinétique du cétuximab médiée par sa cible EGFR dans le cancer colorectal métastatique : L'occupation de la cible serait associée à l'efficacité du cétuximab »

Le cétuximab (CTX) est un anticorps monoclonal anti-EGFR utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). Son administration conduit à une élimination non linéaire pouvant s'expliquer par une consommation du CTX par l'EGFR. La relation entre l'exposition du CTX et son efficacité n'a pas été clairement établie. Une clairance globale accrue du CTX est associée à une survie sans progression (SSP) plus courte chez les patients. Cela suggère que des quantités d'EGFR plus élevées entraînent une plus grande consommation de CTX et donc une survie plus courte. Notre hypothèse est que l'efficacité du CTX pourrait être associée à la cinétique d'EGFR plus qu'à sa concentration. Un modèle pharmacocinétique de disposition médiée par la cible a été développé à partir des concentrations plasmatiques du CTX mesurés chez 91 patients. La relation entre l'occupation de la cible et la SSP des patients a été évaluée. Il a été mis en évidence que les niveaux d'EGFR présentaient une association plus élevée avec la SSP que les concentrations de CTX correspondantes. Plusieurs schémas posologiques de CTX ont été simulés mettant en évidence que l'augmentation du délai entre deux administrations pourrait ne pas convenir aux patients dont la quantité EGFR initiale est élevée.



Sarah LOBET (N2C, Inserm UMR 1069, Université de Tours)

« Le colloque Biotechnocentre est une expérience très enrichissante que je recommande à tous les doctorants. Il permet de découvrir l'ensemble des thématiques scientifiques étudiées en région Centre mais aussi d'échanger avec l'ensemble des chercheurs et doctorants dans une ambiance bienveillante. »

• **Prix « Pitch »**

« Le Bisphénol S perturbe la stéroïdogénèse des cellules de granulosa humaines et ovines »

Le nombre de femmes en assistance médicale à la procréation ne cesse d'augmenter. Le bisphénol A (BPA), un plastifiant particulièrement utilisé dans le revêtement intérieur des boîtes de conserve, pouvait contaminer les aliments et impacter la santé. En France, en 2015, son interdiction dans l'industrie agro-alimentaire, a conduit à son remplacement par des analogues structuraux, dont le principal est le bisphénol S (BPS). Dans l'ovaire, les cellules de granulosa (CG), essentielles à l'ovocyte, ont deux grandes fonctions : la prolifération et la sécrétion d'œstradiol et de progestérone. Le BPS, comme le BPA, possède une similarité de structure avec l'œstradiol. L'accès aux CG de femme est limité, ainsi l'utilisation d'une espèce modèle est essentielle. L'objectif est de déterminer les effets du BPS sur les CG humaines, et en parallèle sur les CG ovines, afin de confirmer l'utilisation du modèle brebis. Le BPS n'a pas impacté la



prolifération des CG de femme et de brebis, mais a diminué la sécrétion de progestérone à la même concentration. Ainsi, le BPS est néfaste pour la stéroïdogénèse des CG. L'utilisation des CG ovines semble être pertinente, ces cellules nous permettront d'étudier les mécanismes d'action du BPS.

Ophélie TETEAU (PRC, UMR0088 INRAE-Université de Tours, Nouzilly)

« Le colloque Biotechnocentre permet de présenter ces travaux dans un cadre convivial et bienveillant. C'est également un lieu de rencontre et de discussion avec une communauté scientifique variée et enrichissante. Il est très intéressant de participer à ce colloque au cours de sa thèse. »

• **Prix « Pitch »**

« Analyse de triglycérides d'échantillons lipidiques végétaux par chromatographie en fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse (SFC-MS) »

Les huiles végétales sont couramment utilisées en cuisine, cosmétique, comme combustible, et sont obtenues à partir de graines par extraction mécanique ou chimique. Les triglycérides, qui en sont les composés largement majoritaires (>90%), sont engagés dans de nombreux processus métaboliques favorisant la santé humaine. Ils sont constitués de trois chaînes d'acide gras, de longueur et de nombre d'insaturations différents, ce qui multiplie le nombre de ces composés présents dans les huiles végétales. Structurellement proches, ils sont donc difficiles à séparer et à quantifier sous leur forme native.

La composition des triglycérides et leur abondance dans plus de 30 huiles ont été examinées à l'aide de la chromatographie en phase supercritique ultra-haute performance, couplée à la spectrométrie de masse (SFC-MS). Grâce à la haute sélectivité de cette méthode chromatographique et à la sensibilité de la spectrométrie de masse, des triglycérides structurellement



proches ou peu abondants ont été identifiés et quantifiés. Les similarités entre les échantillons ont été comparées par classification ascendante hiérarchique (CAH), mettant en avant ceux dont la composition est proche, qu'ils proviennent de plantes différentes ou de plantes identiques mais aux traitements différents.

Quentin GROS (ICOA, UMR 7311 Université d'Orléans-CNRS, Orléans)

« Ce congrès était très sympathique, surtout après une si longue période sans congrès en présentielle. »

J'ai beaucoup apprécié la diversité des sujets abordés, permettant de voir des choses différentes et de discuter avec des gens de tout horizon. »

• **Prix « Pitch »**

« Développement de nouveaux modulateurs du canal SK3 pour prévenir de l'apparition de métastases »

De nos jours, aucune solution n'existe afin de prévenir l'apparition et la propagation de métastases. Il a été observé qu'un canal ionique, le canal SK3, favorise la migration cellulaire et est fortement exprimé dans les cellules métastatiques. L'équipe N2C tourangelle a démontré via des études antérieures que la suppression de ce canal réduisait fortement la présence de métastases.

De ce fait, des travaux au sein de notre laboratoire ont permis de développer de nouveaux modulateurs du canal SK3 en tant que nouvelle classe de composés anti-métastatique. La molécule GF495, a motif pyridopyrimidine, s'est avérée être un modulateur puissant (IC50 SK3 = 18 nM). Les expériences in vivo ont également montré que ce composé n'était pas toxique à une dose de 10 µM et annihilait l'apparition de métastase osseuse et ovarienne à une dose de 1 mg/kg/semaine, 3 fois par semaine pendant 15 semaines.



L'étude des paramètres ADME du GF495 ont mis en évidence un site de métabolisation que nous avons identifié puis bloqué pour augmenter le temps de demi-vie de notre molécule.

Kentin BRUGEMANN (ICOA, UMR 7311 Université d'Orléans-CNRS, Orléans)

« Le colloque du Biotechnocentre était très enrichissant pour ma part via la diversité des projets et du nombre de présentations auquel nous avons pu participer. La présence d'industriels apportait un petit plus à ces deux journées. »



Center Parcs - 7-8 octobre 2021

Trois questions à Franciska ERDO, chercheur « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

My name is Franciska Erdő. I am a visiting researcher at the Laboratory of Nanomedicaments and Nanosondes at University of Tours, Faculty of Pharmacy. I got my PhD at Semmelweis University as a pharmacist and started to work as a research pharmacologist. First I worked for Institute for Drug Research, Budapest, and later for other companies (BIOREX R&D, Veszprém and Sanofi-Synthelabo Chinoin in Budapest). My research focus was the experimental stroke, its modeling and therapeutic approaches. Later I received a scholarship to Cologne, Germany at the Max-Planck Institute for Neurological Research (2000-2003), where I was involved in stem cell therapy and stroke. Some years later I returned to Germany to Charité University, Ber-

lin. (2006). I have gained some experience at a contract research organization (Solvo Biotechnology) as well, on the field of transmembrane transporters. This was followed by my current position at Pázmány Péter Catholic University in Budapest, where I am an associate professor and head of laboratory. Here we are working on physiological barriers, like the skin, and I continued this skin research in collaboration with the French partners in Tours.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

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

Two years ago I received an invitation from Prof. Franck Bonnier and Dr. Yuri Dancik to attend a Le STUDIUM meeting on the field of Cosmeticscience, in Tours. Me and my colleague came to here and found this event very focussed and very useful for our running studies. It was a great mixture of industrial and academic research on cosmetics and skin. Some months later I have received an announcement from Dr. Aurélien Montague to apply for a visiting researcher grant at the Center-Val de Loire region by Smart Loire Valley program of Le STUDIUM. As the research going on at University of Tour was very interesting for us, and the conference in 2019 was quite impressive and unique on the field, I decided to apply for this position and try to make a closer collaboration with the French group. The research in Tours is focussed on the analysis of skin composition from a cosmetoscientific point of view, and testing active ingredient penetration into the layers of the dermal barrier. For this purpose they use - beside other

analytical techniques - the confocal RAMAN spectroscopy. Our research emphasis is on the drug diffusion across the dermal/epidermal barrier. We in Budapest, have developed a new skin-on-a-chip technology to monitor drug absorption to the skin in a miniaturized dynamic device. The current project's objective is a technology transfer from Tours to Budapest and from Budapest to Tours. By the confocal RAMAN spectroscopic validation and evaluation of the current microfluidic diffusion system, a more advanced device can be designed, developed and fabricated and a more sophisticated study protocol can be constructed for testing cosmetics and dermatological products in skin or skin equivalent samples.

The INRAe team of DOVE (Défenses de l'Oeuf, Valorisation, Evolution) at Centre Val de Loire is an international centre of excellence for cutting-edge transcriptomics, proteomics and microbiology approaches to decipher the intricate protective mechanisms of the egg. It functions



within Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA) du centre INRAe de Tours – UMR (Directrice Cécile Berri), and has been a fertile base for my Studium experience. Given the overlap in my research interests with those of the DOVE team (co-directrice and host scientist Sophie Réhault-Godbert), I have experienced remarkably productive interactions and research synergy which will lead to successful outcomes for the project. This research is associated with the PhD project of Maeva Halgrain (Université de Tours), and the Studium conference “Innate Im-

munity in a Biomineralized Context : Synergies or Trade-Offs ?” which is anticipated in 2021. We will decipher the molecular mechanisms underlying innate immunity in the context of this model of decalcification of a biomineralized tissue during embryonic development. These molecules / mechanisms are predicted to be of value for human therapeutic applications, as was the case when the anti-viral Interferon was first identified in the CAM by Isaacs and Lindenmann in 1957.

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

Based on the excellent collaboration with Prof. Igor Chourpa and Prof. Emilie Munnier we plan some student exchange between the laboratories in the next future within the framework of ERASMUS program. Also Pázmány Péter Catholic University in Budapest is going to invite the professors and some researchers (especially Hichem Kichou) and program managers to Budapest, to discuss the current projects and to show our research facility, research groups and laboratories. Furthermore we would like to find connection points between the French and Hungarian projects. We also plan to organise joint Le STUDIUM conferences on Cosmetoscience and making EU grant applications with Franck Bonnier’s group and

with other industrial partners from the region. Based on the outcome of our current experiments joint publications and the dissemination of the results are also envisaged.

Propos recueillis par AM & col



Franciska ERDO

*LE STUDIUM Loire Valley
Institute for Advanced Studies,
Nanomédicaments et
nanosondes, (NMNS),
EA6295, Université de Tours,
31 avenue Monge, 37200
Tours*

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), Université d'Orléans, UMR CNRS 7311



1. Historique, localisation de l'unité

Situé sur le campus de l'Université d'Orléans, l'ICOA (<https://www.icoa.fr/>) avec ses 110 personnes en moyenne par an est le plus important laboratoire dédié à la chimie pour le vivant de la Région Centre Val de Loire. Le Laboratoire est une Unité Mixte de Recherche CNRS-Université (UMR CNRS 7311) installée principalement dans un bâtiment inauguré en 1996 ainsi que dans ses extensions datant de 2007, qui ont donné naissance au pôle de chimie de l'Université. Il assure un lien fort entre formation et recherche en chimie. En 2014, la collaboration de nos équipes depuis 1989 avec les Laboratoires Servier, a permis l'émergence du Laboratoire mixte ICOA-Servier 'LMBA'. Enfin, avec l'attribution en 2011 de laboratoires situés dans le Bâtiment Physique Chimie de l'UFR ST et l'installation d'une nouvelle thématique de Biochimie, l'ICOA compte une surface utile approximative de 4400 m² et est hébergé intégralement par l'Université d'Orléans.

Depuis plus de 10 ans, l'ICOA a assis son positionnement et sa reconnaissance comme acteur essentiel dans le domaine des 'petites' molécules bioactives, en santé, imagerie et cosmétique, notamment avec les deux PIA LabEx

SynOrg et IRON, de l'Ambition Recherche et Développement (ARD) 2020 Cosmétosciences auxquels nous appartenons voire coordonnons. Le laboratoire participe à d'autres PIA tels que le programme Edifice, le Campus des Métiers et

des Qualifications d'excellence (CMQe) CosmePharma et aux structures de valorisation (SATT GC puis C-Valo). Le laboratoire a contribué à l'émergence de nouveaux réseaux nationaux dont il est fondateur, coordinateur ou membre de leurs comités de pilotage comme les GDR CNRS (GDR Synflux, Chembiol et Cosm'actif), le GIS CNRS Chimiothèque Nationale, les Réseaux thématiques régionaux (RTR) translationnels en santé Motivhealth et Féri, le Cancéropôle Grand Ouest GCO et l'infrastructure de Recherche (IR) du CNRS ChemBioFrance. Notre laboratoire s'implique dans les conseils d'administration de sociétés savantes comme la section Centre Ouest de la Société Chimique de France SCF, la Société Française de Chemo Informatique SFCl, la Société Française de Sciences Séparatives (AfSep), la Société Française de Biochimie et de Biologie moléculaire SFBBM et la Société de Chimie Thérapeutique SCT pour laquelle nous sommes également

secrétaire général.

Le fort ancrage régional de l'ICOA et dans le Grand Campus CNRS s'illustre enfin par le partenariat avec le Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, UPR 4301) dans la Fédération de Recherche PCV (FR2708 créée en

2004), avec le CEA (Laboratoire de Recherche Correspondant LRC M09 depuis 2001), par les nombreux contrats publics-privés avec des sociétés régionales, nationales et internationales ont contribué à notre notoriété.



2. Structuration et thématiques scientifiques

La thématique centrale de recherche de l'ICOA est la chimie des Molécules Bioactives, soit, de façon historique, la chimie des petites molécules organiques. Depuis 2009, une thématique centrée sur les enzymes a complété notre arsenal de savoir-faire et en 2021 nous avons recruté un spécialiste en biotechnologie pour renforcer la thématique et s'ouvrir vers la bio-ingénierie et la chimie biologique.

Les molécules modélisées, synthétisées, isolées et caractérisées à l'ICOA sont toutes susceptibles de posséder une activité biologique, avec des applications dans les domaines thérapeutiques et/ou cosmétiques mais aussi en imagerie. Ces molécules peuvent donc, au regard des thématiques phares de l'Institut, être issues de travaux de synthèse chimique ou d'extraction de produits naturels voire d'hémisynthèse et du génie enzymatique. Traditionnellement les forces du laboratoire reposent sur l'association de trois champs d'expertises majeurs que sont la chémo-informatique, la synthèse organique et la chimie analytique qui débouchent sur les compétences nécessaires pour identifier de nouvelles molécules bioactives par des approches *in silico*, de synthèse organique et enzymatique et par extraction /modifications de substances naturelles. Les mots clés principaux caractérisant les champs d'expertise majeurs de l'ICOA sont les suivants :

La chémo-informatique : chémo-informatique, bioinformatique structurale, modélisation moléculaire, chimiométrie, simulation numérique, criblage virtuel, conception de molécules bioactives, intelligence artificielle.

La synthèse organique : méthodologies, chimie des systèmes hétérocycliques, glycochimie, osides et glycomimétiques, méthodes biochimiques, enzymologie, chimie des nucléosides et analogues, diversité moléculaire, chimie médicinale, chimie pour les imageries et « chemical biology ».

La chimie analytique : méthodes séparatives, couplages, spectrométrie de masse, identification structurale, marqueurs phytochimiques, éco-valorisation, modélisation en chiralité, interactions moléculaires.

L'ICOA s'est doté d'un service de soutien à la Recherche conséquent, structuré et autonome. Nous avons formalisé notre structuration autour de 5 plateformes, dont la plateforme HRMS (Fédération PCV 2708) que nous hébergeons, nous permettant ainsi une bonne mutualisation des moyens humains et matériels : 3 de ces plateformes ont été récemment rassemblées <https://www.icoa.fr/fr/content/plateforme-salsa> pour offrir un guichet unique à nos partenaires.

- **La chimiothèque de l'ICOA** : Son logiciel, conçu à l'ICOA est utilisé par les laboratoires français affiliés à la chimiothèque nationale qui est maintenant intégrée dans l'IR ChemBioFrance et testée à l'échelle européenne (Espagne, Suisse). Notre chimiothèque a

continué de prospérer et elle est devenue la quatrième de France avec plus de 15 000 molécules dont 8000 utilisables pour des criblages expérimentaux ou virtuels en interne ou en externe.

- **La plateforme HRMS** (Fédération FR2708 PCV) : Elle répond efficacement aux besoins en spectrométrie de masse haute résolution des laboratoires et accompagne à la formation des chercheurs (14000 analyses par an). La plateforme est également ouverte à la communauté scientifique régionale, nationale et internationale, qu'il s'agisse de laboratoires publics ou d'entreprises privées afin de les aider à répondre à leurs problématiques. Elle est dotée au niveau matériel d'un Spectromètre HRMS : Q-Tof maXis et de capacité de couplages de HRMS avec UHPLC, nano UHPLC, TLC, SFC et CE via des collaborations avec l'équipe analytique. Un robot de pipetage Hamilton complète les ressources.

- **La plateforme synthèse** : Elle a pour vocation principale d'apporter un soutien en synthèse organique aux équipes de recherche qui expriment un besoin de « scale-up » pour des évaluations biologiques ou précliniques, d'exemplification ou de dépôt de brevet. Les compétences en synthèse organique recouvrent l'ensemble des thématiques des équipes soit la chimie des hétérocycles, des nucléosides ou des agents d'imagerie sans oublier la glycochimie et les peptides Coté équipement, elle est dotée de 2 RMN 250 et 400 MHz, d'un évaporateur rotatif grande capacité, d'un réacteur de 2L et de thermorégulation dynamique, d'un ozoneur, d'H-Cube ThalesNano pour de l'hydrogénation en flux et d'un appareil de purification automatique à double détection UV et DEDL.

- **La plateforme techniques analytiques** : possède un parc instrumental dédié comportant des techniques séparatives de chromatographie en phase liquide et gazeuse couplées à différents détecteurs spectroscopiques (LC-UV-DEDL, GC-FID) mais aussi à la spectrométrie de masse, simple et triple quadripôles (LC-MS et TLC-MS) qui lui permettent des séparations chirales, des purifications de molécules de synthèse mais aussi la détermination de pureté de produits organiques. Des analyses spectroscopiques sont également réalisées, la plateforme étant dotée d'appareils UV-Vis, Fluorimètre, IRTF, polarimètre. La plateforme a étendu ses capacités à des analyses biophysiques qui permettent des études d'affinité ligand-enzyme avec un appareil de thermophorèse. De plus un lyophilisateur est disponible pour la préparation d'échantillons.

- **La plateforme de culture cellulaire** : Elle complète notre arsenal de soutien aux équipes en biologie. Avec 5 lignées cellulaires représentatives, elle ambitionne de déceler un premier effet cellulaire avec des produits issus de la synthèse des équipes de l'ICOA via un screening rapide.

3. Travaux de Recherche représentatifs de nos savoir-faire

Nous avons 5 équipes qui mènent des programmes de recherche dans plusieurs domaines applicatifs complémentaires de la chimie que nous avons formalisés selon 3 axes stratégiques à savoir i) **Innovation thérapeutique et diagnostique** ; ii) **Diversité moléculaire** et iii) **Bioactifs et cosmétique**. Ceux-ci se nourrissent et s'enrichissent des actions quotidiennes et forces des 5 équipes. En fonction de leurs tailles et de leurs spécificités, voire de leur historique certaines équipes affichent une sous-structuration en groupes. Quelques publications choisies illustrent les activités et thèmes phare des équipes.

• Équipe 1

Bioinformatique Structurale et Chémoïnformatique

Site internet : <https://www.icoa.fr/fr/bonnet>

L'équipe développe et utilise des méthodes in silico appliquées à la compréhension des systèmes moléculaires et des interactions biomoléculaires dans le domaine de l'innovation thérapeutique, en cosmétique et de la chimie analytique. Elle emploie des méthodes comme le docking et la dynamique moléculaire, les approches basées sur la structure des protéines ou des ligands et sur les fragments, le développement de bases de données et les méthodes issues de l'intelligence artificielle.

Elle officie dans 2 grandes thématiques que sont la **Bioinformatique structurale** et la **Chémoïnformatique**. La cible principale de l'équipe est la famille des protéines kinases mais l'équipe étudie également d'autres cibles protéiques ainsi que les Interactions protéine/protéine (PPI) afin d'identifier des molécules sélectives et affines, et de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliquant ces cibles. Elle s'intéresse à la prédiction de la cinétique des inhibiteurs et des données polypharmacologiques ainsi qu'à la caractérisation des différents modes d'interaction d'inhibiteurs (réversibles, allostériques, covalents, etc.).



Les activités de l'équipe sont représentées par les publications récentes suivantes : J. Chem. Inf. Model. 2020, 60, 342 ; ACS Chem. Biol. 2020, 15, 1566.

• Équipe 2

GlycoBio & Chimie

<https://www.icoa.fr/fr/content/glycobiochimie>

L'équipe GB&C a pour objectif d'explorer une grande variété d'approches de chimie et biochimie pour étudier les processus glycobiochimiques au ni-

veau moléculaire grâce à la synthèse de glycomimétiques, glycoconjugués et oligosaccharides.

4 thèmes sont abordés par l'équipe :

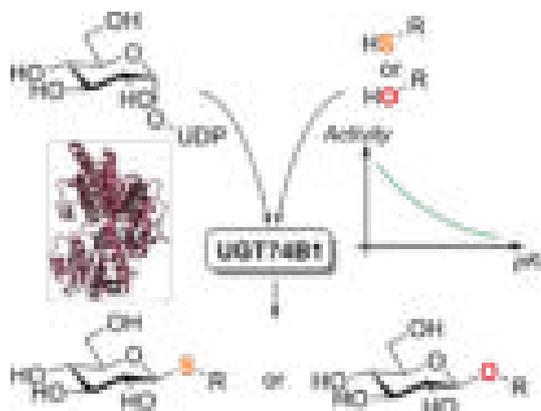
- **Enzymologie et Glycobiochimie** avec le développement de biocatalyseurs (enzymes) qui permettent de produire à façon des glycosides d'intérêt dans des conditions douces, mais également de proposer des applications de ces glycosides dans les domaines thérapeutiques ou cosmétiques.

- **Glycomimétiques** avec la mise en place des méthodes de synthèse organique originales, principalement dans le domaine des glucides, appliquées à la préparation de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique (iminosucres, ...).

- **Glycochimie et glycosaminoglycanes** visant à étudier le mécanisme des différentes enzymes impliquées dans la biosynthèse des protéoglycanes, macromolécules complexes caractérisées par la présence de chaînes de glycosaminoglycanes (GAG) et à la synthèse d'oligosaccharides complexes.

- **Thio- et Glycochimie** dont les activités sont centrées sur 3 axes comme i) l'étude de métabolites secondaires incluant le soufre, tout particulièrement les glucosinolates ; ii) l'ingénierie moléculaire des sucres utilisant le soufre comme élément clé pour l'élaboration de nouvelles hétéro-fonctions pour la formation de liaisons C-C sur des charpentes de sucres ; iii) les synthons polyhydroxylés pour la chimie fine et durable, en particulier à travers le développement de synthons biosourcés pour diverses applications industrielles et en chimie fine.

Les activités de l'équipe sont représentées par les publications récentes suivantes : J Mol. Catal. 2019, 479, 110631 ; Eur. J. Med. Chem. 2017, 126, 160; Eur. J. Org. Chem. 2022, e202101422.



• Équipe 3

- Hétérocycles, Nucléosides et Agents d'Imagerie

<https://www.icoa.fr/fr/content/hétérocycles-nucléosides-et-agents-d'imagerie>

L'équipe HNAI travaille autour de la synthèse orientée sur la diversité DOS et de la synthèse orientée vers la cible biologique TOS. Elle inscrit ses actions globales vers la synthèse et l'étude de la réactivité d'hétérocycles (aromatiques, non-aromatiques, spiraniques), d'analogues de nucléosides, ainsi que vers la conception de nouveaux outils d'imagerie, dans une démarche globale d'innovation en chimie médicinale et recherche translationnelle appliquée à l'oncologie, aux pathologies du SNC et à l'infectiologie. En synthèse organique l'équipe met en place des méthodes de chimie métallo-catalysée (Cu, Au, Pd, Ru), des réactions sous activations ultrasons et micro-ondes et compatibles avec les principes de chimie verte. La chimie en flux continu et le développement de nouveaux systèmes de vectorisation viennent renforcer nos savoir-faire. L'équipe est structurée en 3 groupes fonctionnels :

- **Chimie hétérocyclique pour l'innovation en thérapeutique et imagerie TEP** dont les activités se partagent entre recherche fondamentale en synthèse organique et travaux applicatifs. En chimie thérapeutique et imagerie, des sondes de chemical biology (fluorescence, Protacs, Raman, fishing, ...), des molécules thérapeutiques et agents TEP sont conçues pour cibler des enzymes, intégrines, récepteurs et canaux ioniques impliqués dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson, la sclérose en plaque, le diabète et surtout le cancer.

- **Conception de molécules bioactives et de sondes pour l'imagerie optique** dont l'expertise

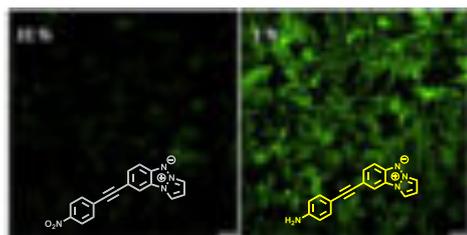


Image de Fluorescence de cellules A2058 cultivées en condition normoxique (21 % pO₂) et hypoxique (1% pO₂) après 24h de traitement avec notre sonde

en chimie hétérocyclique et en méthodologie de synthèse permet la conduite de projets en chimie thérapeutique (douleur, dépression, SLA et addiction) et en imagerie optique. Dans ce contexte, le groupe élabore de nouvelles structures fluorescentes (visible, proche infrarouge, large Stokes shifts), solubles dans l'eau, et conçoit des sondes moléculaires intelligentes pour l'étude des milieux biologiques.

- **Chimie des nucléosides et hétérocycles** - Recherche en infectiologie dont les activités consistent en la synthèse de petites molécules, analogues de nucléosides, de nucléotides et d'hétérocycles visant principalement les polymérase virales (DNA et RNA), certaines enzymes impliquées dans la répllication bactérienne mais aussi l'immunité innée en thérapie antivirale. De nouvelles formulations à base de polymères à libération contrôlée sont également étudiées.

L'équipe HNAI développe des projets de recherche innovants autour de ses grandes thématiques.



Ainsi, avec des partenaires académiques et industriels dont beaucoup sont en Région, l'équipe valorise des antiviraux à large spectre et contre des virus à ARN hautement pathogènes (Ebola), des inhibiteurs de Lim Kinases pour l'ostéosarcome, le glioblastome et la SLA, des agents d'imagerie TEP ciblant les synucléinopathies ou le transport vésiculaire de l'ACh, des fluorophores et sondes infrarouges inédits, des inhibiteurs de 5-HT7 pour le traitement de la douleur. A noter que l'équipe a (co) fondé 2 start-ups dans le domaine de la « chemical biology » et des services aux entreprises en santé et cosmétiques : Starlight en 2019 et Viewwaves en 2022 pour lesquelles l'équipe apporte des concours scientifiques. Et qui valorisent des travaux de l'ICOA.

Les publications suivantes sont représentatives des activités récentes de l'équipe : Org. Lett. 2020, 22, 5973 ; Eur. J. Med. Chem. 2021, 214, 113211 ; J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2020, 35, 1840 ; Macromolecular Bioscience 2022, 22, 2100291 ; Sensors and Actuators B: Chemical 2021, 346, 130504 ; Biomacromolecules 2022, 23, 1392.

• Équipe 4

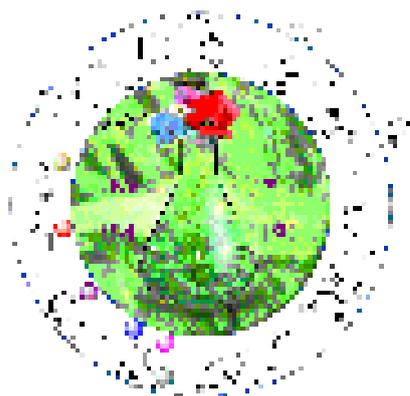
Méthodologies, Chimie Hétérocyclique, Chimie Verte

<https://www.icoa.fr/fr/content/methodologies-chimie-heterocyclique-chimie-verte>

Le développement de méthodologies de synthèse innovantes en **chimie hétérocyclique** (N, O, S) afin d'accéder à des **composés de petites tailles**, ressources pour les sciences de la vie, et difficilement accessibles par d'autres méthodes, est notre objectif essentiel.

- **Méthodologie de synthèse vers la diversité moléculaire** : Développements de procédés éco-compatibles à base de métaux non toxiques et/ou radicalaires, synthèse asymétrique et stéréosélective de N,O,S-hétérocycles dont les glycomimétiques, nouvelles méthodes d'activation, construction et fonctionnalisation à façon d'hétérocycles originaux.

- **Hémi-synthèse et valorisation des produits naturels** : Synthèses de structures originales de petites tailles pour des cibles biologiques (i.e. antitumoraux) et/ou des produits naturels (i.e. alcaloïdes). Approche biomimétique de produits d'intérêts pharmaceutiques de type blockbusters par synthèse biologique et hémi-synthétiques afin d'accéder à des composés originaux par modification structurale d'extrait pur (i.e. sesquiterpénoïdes).



Les activités de l'équipe sont représentées par les publications récentes suivantes : Green Chem. 2019, 21, 1531 ; New Journal of Chemistry 2021, 45, 17475.

• Équipe 5

Stratégies Analytiques, Affinités et Bioactifs

<https://www.icoa.fr/fr/content/strategies-analytiques-affinités-et-bioactifs>

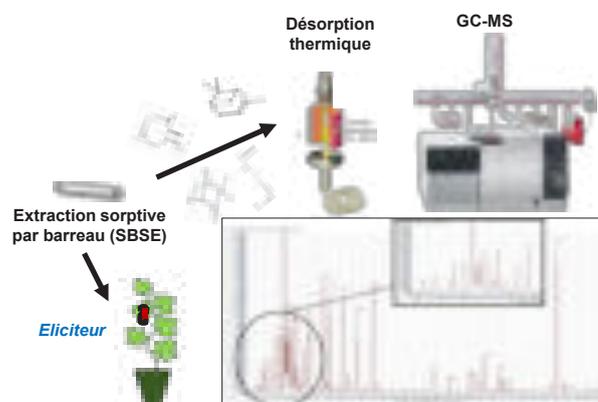
L'équipe a une expertise reconnue dans le domaine de l'analyse des molécules d'intérêt biologique, d'origine synthétique ou naturelle, présentes à l'état de traces dans les milieux complexes tels que les matrices biologiques, environnementales ou extraits de plantes. Les projets de recherche développés au sein de l'équipe SAAB portent sur l'extraction, la



caractérisation structurale ainsi que le dosage et le criblage miniaturisé de la bioactivité de molécules naturelles ou de synthèse en mélanges complexes (plantes, produits pharmaceutiques et cosmétiques, matrices biologiques, extraits cellulaires). Notre expertise technologique concerne tout particulièrement une diversité de couplages des techniques séparatives (chromatographiques et électrophorétiques) avec les techniques d'extraction d'une part et avec la spectrométrie de masse d'autre part. Le traitement statistique et chimiométrique des données vient renforcer nos thématiques de recherche afin d'apporter une démarche rationnelle lors de la mise en place des méthodes d'analyse, chirales ou achirales. Divers thèmes illustrent les capacités de l'équipe :

- **Caractérisation moléculaire du végétal** avec le développement de méthodologies innovantes visant à extraire, isoler et identifier les substances naturelles contenues dans les végétaux. Ce thème implique la mise en place de méthodes d'extraction rapides, économiques, peu polluantes, efficaces et robustes telles les extractions par solvant pressurisé (PFE), assistée par micro-ondes (MAE), par fluide supercritique (SFE), par la technique de l'espace de tête et la micro-extraction sur phase solide (SPME).

- **Mesures analytiques de l'activité biologique** avec la recherche de molécules actives en testant leur aptitude à inhiber des enzymes d'intérêt cos-



métique (i.e. tyrosinase, hyaluronidase) et thérapeutique (i.e. kinases). Ce thème fait appel à l'approche « Intensity Ion Fading Mass spectrometry » qui utilise l'immobilisation des enzymes d'intérêt sur billes magnétiques mais aussi des essais sur enzymes libres à l'échelle du nanolitre par électrophorèse capillaire (EC) pour des études cinétiques (k_m , V_{max} , IC_{50}) et thermophorèse à micro-échelle (MST) pour des études d'affinité (Kd).

• **Évaluation des interactions et choix raisonné des systèmes séparatifs** qui vise à acquérir une bonne connaissance des interactions qui régissent les mécanismes de séparation, et à mettre en œuvre des moyens simples et performants pour les comparer afin de choisir rapidement les systèmes potentiellement plus performants lors du développement de méthodes. Parmi ces systèmes, la chromatographie supercritique (SFC) et la chromatographie liquide en phase inverse (RP-LC) et d'interaction hydrophile (HILIC) permettent d'appréhender efficacement le thème pour l'analyse de molécules chirales et achi-

• **Analyse de traces dans les milieux complexes** concerne d'une part le développement de méthodes de préparation d'échantillon sélective (polymères à empreinte moléculaire MIP) et d'autre part de mé-



thode d'analyse très sensibles par GC-MS, UHPLC-MS (triple quadropole, q-TOF-HRMS) et EC couplée à une détection par fluorescence induite par laser (CE-LIF) et CE-HRMS. Ces techniques permettent l'analyse de pesticides, d'herbicides et de résidus médicamenteux et la quantification de leurs produits de dégradation en milieux complexes (sols et eaux bleues).

Les activités de l'équipe sont représentées par les publications récentes suivantes : *Front. Plant Sci.*, 2020, 11, 508658 ; *J. Chromatogr. A* 2016, 1440, 212 ; *Anal. Bioanal. Chem.* 2021, 413, 3667 ; *Anal. Bioanal. Chem.* 2020, 412, 1419 ; *Molecules* 2021, 26, 4258 ; *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2017, 24, 12293.



Contact : Sylvain Routier

Directeur de l'ICOA

UMR CNRS 7311

Université d'Orléans

Pôle de chimie,

Rue de Chartres, 45100 Orléans

Sylvain.routier@univ-orleans.fr

Micro-spectromètre Raman vivo, gen2-SCA (RiverD International BV, Pays-Bas) - EA6295 NMNS, Faculté de Pharmacie, Université de Tours

Par Emilie Munnier, Hichem Kichou & Franck Bonnier



Avec l'application du règlement européen (CE) N°1223/2009 exigeant des preuves scientifiques des allégations et revendications d'un produit cosmétique, le domaine dit « du test » des cosmétiques s'est fortement développé. Cette compétence, depuis longtemps ancrée en Région Centre Val de Loire avec des entreprises comme Spincontrol, Transderma Systems et Orion Concept, a trouvé un nouvel essor grâce au programme de financement régional « Ambition Recherche et Développement Cosmétosciences » mis en place en 2015. Dans ce contexte, l'équipe NMNS cherche à développer de nouvelles méthodes d'analyse non invasives qui viendront compléter les méthodes actuellement utilisées, que ce soit *in vitro*, sur cellules et peaux reconstruites, *ex vivo* sur biopsies de peau, ou *in vivo* sur des panélistes volontaires pour tester le produit. Notamment, l'équipe s'emploie à développer des méthodes d'analyses permettant d'observer les phénomènes moléculaires au sein du tissu de manière non invasive au moyen de la spectroscopie Raman. Après avoir confirmé l'intérêt de cette approche sur des modèles *in vitro* et *ex vivo* au cours des projets COSMICC (ARD 2020 Cosmétosciences phase 1) et MISTIC-O (APR-IR 2018), elle a acquis un nouveau spectromètre dédié à l'analyse de la peau permettant des mesures Raman *in vivo*, directement sur des volontaires. Ainsi, au cours du projet MINIONs (ARD CVL Cosmétosciences), NMNS et ses partenaires industriels travaillent au développement d'un test standardisé basé sur cette technologie. L'approche viendra compléter les tests d'efficacité et de tolérance des cosmétiques déjà existants. En effet, à l'heure actuelle les méthodes utilisées sont basées sur l'observation des effets des produits au niveau macroscopique. Une évaluation clinique par un dermatologue est suivie d'études biométriologiques. Les propriétés mécaniques (cutométrie, torquemétrie, ballistométrie) ou encore électriques (cornéométrie) de la peau sont mesurées. L'analyse d'images photographiques (étude du relief cutané) ou encore échographiques (épaisseur de la peau) est également largement utilisée. L'analyse Raman de la peau viendra, sans acte invasif, ajouter une dimension moléculaire aux résultats qui pourrait permettre d'expliquer les phénomènes observés. L'information apportée pourra concerner la structure du tissu, sa composition ou encore le degré de pénétration d'un actif cosmétique.



EA 6295 NMNS
Recherche et Développement
en Cosmétologie



ORION
CONCEPTS



1. Analyse moléculaire à l'échelle micrométrique par spectroscopie de diffusion Raman

La spectroscopie Raman est une technique d'analyse chimique non destructive et sans marquage qui délivre une empreinte moléculaire de l'échantillon sous la forme d'une signature spectrale qui résulte de l'interaction de la lumière avec les liaisons chimiques au sein de la matière analysée. La spectroscopie Raman a de nombreuses applications allant de la caractérisation structurale et organisationnelle des molécules dans le domaine de la chimie, jusqu'à l'étude des systèmes biologiques complexes.

Lorsque la peau est soumise à une irradiation par une source laser de forte intensité, une grande partie de la lumière est diffusée de manière élastique, c'est-à-dire que la lumière diffusée possède la même longueur d'onde (ou couleur) que la source excitatrice. Il s'agit de la diffusion de Rayleigh (Figure 1). Cependant, une faible quantité de la lumière est diffusée de manière inélastique, avec un changement de longueur d'onde, c'est la diffusion Raman.

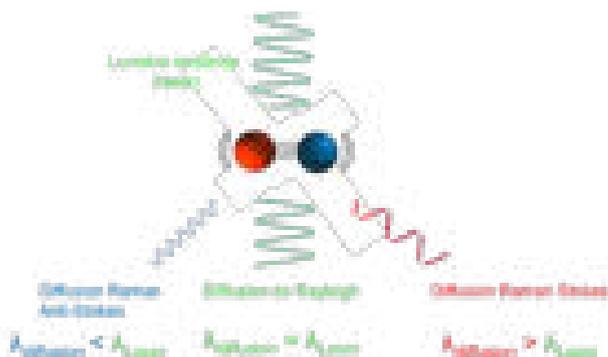


Figure 1 : Principe de la diffusion Raman

Ce sont ces changements de fréquence de la lumière diffusée qui permettent de collecter une signature vibrationnelle spécifique des systèmes analysés. Un spectre Raman représente l'intensité des raies Stokes en fonction du nombre d'ondes (inverse de la longueur d'onde) (Figure 2). Il faut noter que les positions des raies en nombres d'ondes correspondent aux décalages observés par rapport à la source laser excitatrice (Raman shift en anglais). Le spectre Raman est caractéristique de la structure chimique de la molécule, de sa conformation et de son organisation cristalline (polymorphisme).

Le spectre Raman peut être utilisé pour identifier une molécule par l'analyse des positions des pics et de leurs intensités relatives. Par exemple sur le spectre de la résorcine (figure 2A) des pics caractéristiques de la déformation du cycle aromatique à 532 cm^{-1} , de l'élongation C-C dans le cycle aromatique à 741 cm^{-1} et 1001 cm^{-1} , la déformation O-H à 1314 cm^{-1} et de l'étirement C-C à 1608 cm^{-1} sont observés. Lors de l'analyse de la peau, ses composants (protéines, lipides, acides nucléiques, ...) vont contribuer fortement au signal Raman collecté (Figure 2B). Néanmoins, la présence d'un actif peut être détectée grâce à ses bandes caractéristiques qui entraînent des

modifications dans la signature spectrale. Ces bandes caractéristiques peuvent être quantifiées (Figure 2C). Les intensités maximales relatives, notamment les rapports de bandes, renseignent sur la concentration relative de l'AC dans la peau. Le recouvrement plus ou moins prononcé des bandes requière néanmoins d'utiliser des méthodes chimiométriques pour extraire l'information des données pour construire des modèles quantitatifs¹ ou séparer les signaux des constituant biochimiques de la peau et de l'actif pour déterminer son profil de pénétration.²

La spectroscopie Raman peut être utilisée pour l'analyse microscopique de la peau, avec une résolution spatiale (latérale en x et y) de l'ordre du micron. Une telle analyse n'est possible qu'à l'aide d'un microscope Raman qui permet également de travailler en mode confocal, c'est-à-dire avec une résolution axiale (en z) de quelques microns. De la même façon, La microscopie confocale Raman (MCR) peut être utilisée pour l'analyse de matrices complexes, comme des échantillons multicouches (par exemple, des revêtements polymères) ou encore pour analyser des solutions directement à travers la paroi du contenant.³

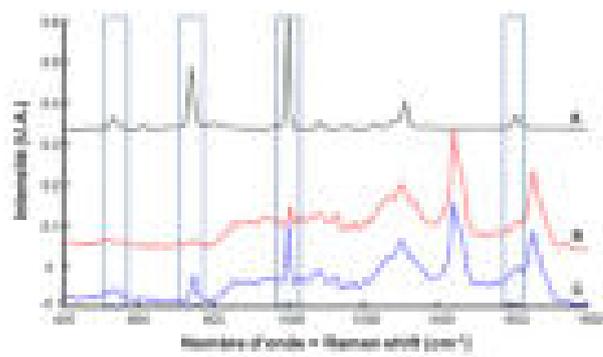


Figure 2 : Spectre Raman de la résorcine (A), de la peau (B) et de la peau après application d'une formulation de résorcine (C).

2. Analyse non-invasive de la peau *in vivo*

NMNS est le premier laboratoire de recherche universitaire français à acquérir en novembre 2021 le micro-spectromètre Raman gen2-SCA, qui répond aux normes et possède les certifications pour être utilisé pour l'étude de la peau de volontaires. L'analyse est réalisée en posant la zone d'analyse, par exemple l'avant-bras (Figure 3) sur la fenêtre de mesure et les étapes suivantes sont automatisées par le déplacement motorisé de l'objectif. Le système permet d'analyser la peau de manière non invasive depuis la surface vers la profondeur. Le système est équipé de deux lasers, un laser rouge et un laser proche infra-rouge pour d'une part s'adapter aux molécules que l'on souhaite détecter mais également pour s'affranchir de l'auto-fluorescence de la peau qui pourrait modifier le signal. L'objectif des analyses est d'apporter des informations sur la composition moléculaire du *stratum corneum* mais

également des couches sous-jacentes avec une résolution axiale d'environ 5 μm , avec une profondeur d'analyse allant jusque 200 μm (Figure 3A). Cet équipement a fait ses preuves dans l'étude et le diagnostic des pathologies cutanées et se déploie petit à petit dans le domaine cosmétique pour étudier les effets moléculaires des produits cosmétiques *in vivo*. Parmi les paramètres qui peuvent être analysés figure l'hydratation de la peau (Figure 4B). Il est essentiel pour classer par exemple les individus dans un panel de peaux sèches ou normales, en encore pour tester l'efficacité d'un produit hydratant ou reconstituant la barrière cutanée. Il permet également de mesurer, en fonction de la profondeur, l'évolution d'un composant cutané suite à l'application d'un cosmétique, comme par exemple les céramides (Figure 4B). Grâce à la richesse et la spécificité moléculaire de l'information contenue dans les spectres, le système

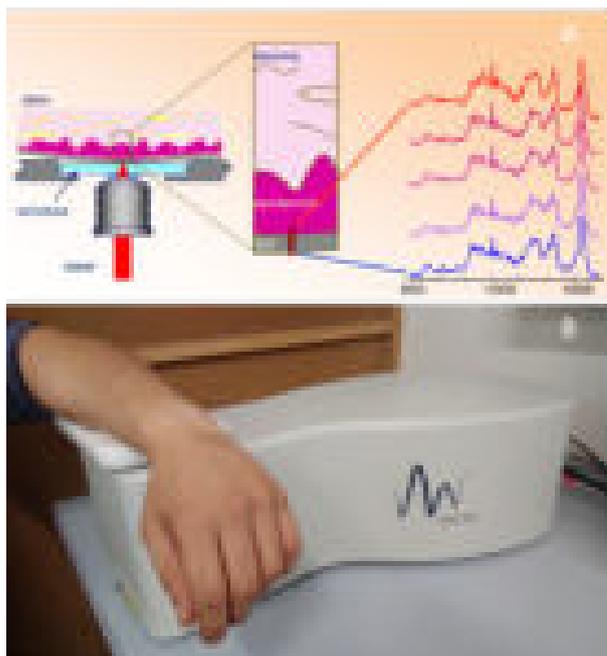


Figure 3 : (A) Principe de la mesure (avec l'autorisation de RiverD International BV) et (B) Photo du microspectromètre gen2-SCA installé dans les locaux de NMNS.

gen2-SCA renseigne également sur des changements morphologiques, par exemple au niveau de l'épaisseur des couches de la peau. L'objectif des travaux de recherche menés par NMNS est d'évaluer le potentiel de cette technique pour détecter et quantifier un actif cosmétique pour déterminer, par exemple, quelle formule est la plus performante. Dans cette optique, des protocoles d'acquisition des spectres et de traitement des données par des analyses statistiques multivariées sont développés dans le cadre du projet ARD CVL MINIONS. Un des modèles d'étude choisi est la caféine, actif lipolytique qui, pour être efficace contre la cellulite, doit pénétrer profondément dans le tissu (Figure 4C).

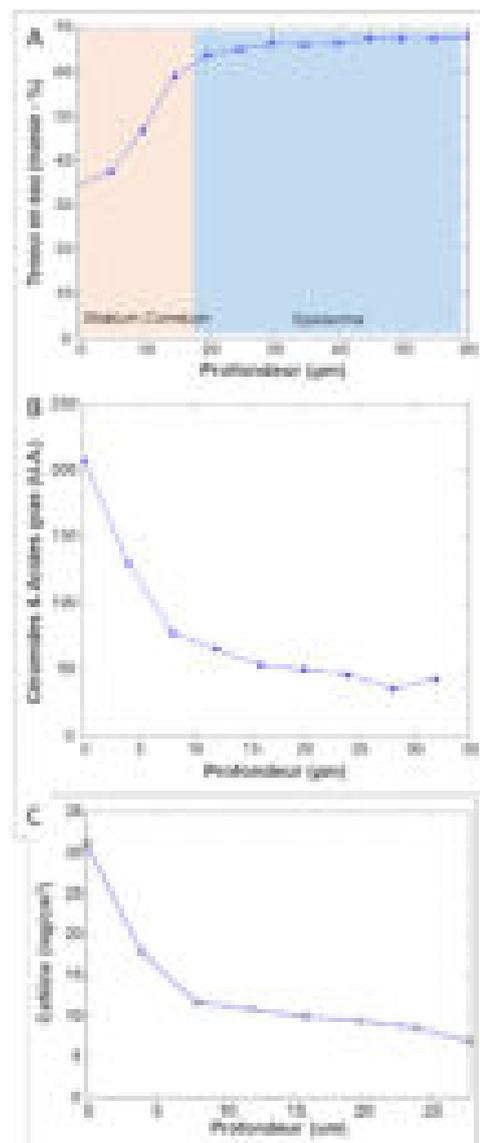


Figure 4 : Exemples de résultats obtenus avec le microspectromètre gen2-SCA (RiverD) (A) profil d'hydratation de la peau, (B) analyse de la composition lipidique de la peau en fonction de la profondeur (C) Exemple de profil de pénétration de la caféine suite à l'application d'une crème contenant 2% de cet actif.

Références

- ¹ L. Miloudi, F. Bonnier, D. Bertrand, H. J. Byrne, X. Perse, I. Hourpa, E. Munnier. Quantitative analysis of curcumin-loaded alginate nanocarriers in hydrogels using Raman and attenuated total reflection infrared spectroscopy. *Anal Bioanal Chem* 2017, 409 (19): 4593-4605
- ² L. Miloudi, F. Bonnier, A. Tfayli, H. Byrne, I. Hourpa, E. Munnier. Confocal Raman spectroscopic imaging for in vitro monitoring of active ingredient penetration and distribution in Reconstructed Human Epidermis model. *J Biophotonics*, 2018, 11:e201700221
- ³ In situ Analytical Quality Control of chemotherapeutic solutions in infusion bags by Raman spectroscopy. A.A. Makki, S. Elderderi, V. Massot, R. Respaud, H.J. Byrne, C. Tauber, D. Bertrand, E. Mohammed, I. Hourpa, F. Bonnier. *Talanta* 2021, 228:122137.



Contact : Émilie MUNNIER

EA 6295 NMNS
 Faculté de pharmacie
 31 avenue Monge
 37 200 TOURS
emilie.munnier@univ-tours.fr

Les outils et les acteurs du développement économique en région Centre-Val de Loire

La loi no 2015-991 du 7 août 2015, également connue comme la Loi NOTRe (Nouvelle Organisation Territoriale de la République) fait partie de l'acte III de la décentralisation et vise notamment à renforcer les compétences des Régions et des établissements publics de coopération intercommunale (EPCI).

Dans le cadre de cette loi, les Régions voient leurs pouvoirs renforcés par des transferts de compétences issues des départements, par un accroissement de compétences préexistantes, et une extension de leur pouvoir réglementaire. Les Régions auront donc un rôle de chef de file renforcé par la loi NOTRe, dans l'élaboration, les orientations et la mise en œuvre de la stratégie de développement économique sur leurs territoires.

A ce titre, les Régions sont chargées d'élaborer un Schéma Régional de Développement Economique, d'Innovation et d'Internationalisation (SR-DEII) qui est prescriptif et définit les régimes d'aides aux entreprises, de soutien à l'internationalisation et d'aides à l'investissement immobilier et à l'innovation des entreprises, ainsi que celles relatives à l'attractivité du territoire régional. Il doit également définir les orientations en matière de développement de l'économie sociale et solidaire et celles destinées à favoriser un développement économique durable et équilibré du territoire, tout en œuvrant au maintien des activités économiques déjà existantes. Les autres niveaux de collectivités peuvent également intervenir mais uniquement avec l'accord de la Région ou directement mais dans des cas spécifiquement prévus par la loi.



Une présentation générale des outils et des acteurs du développement en région Centre-Val de Loire a été faite par Catherine Dagorn-Scaviner dans la lettre n°72 de Juin 2020. À la suite de cette introduction, une présentation du cluster pharmaceutique Polepharma par Denis Marchand (Chargé de projets Innovation Biomédicaments à Polepharma), de l'Agence régionale Dev'Up par Lucie Chamaret, des pole de compétitivité Atlanpole Biotherapies par Fabienne Suquet, Vegepolys Valley par Aurélien Lepennetier et du pôle DREM Eau & Milieux par Hervé Gaboriau ont été présentés dans les lettres n°72, n°73, n°74 et n°75. Cette série d'articles se poursuit donc dans la lettre n°76 avec la présentation de la Cellule Mutualisée Europe.



**La Cellule Mutualisée Europe Recherche :
un soutien pour vos projets européens !**

La **Cellule Mutualisée Europe Recherche** – CMER- a été créée en 2007. Elle réunit 4 établissements : le CNRS (Tours et Orléans), Université d'Orléans, Université de Tours et l'INSA en Région Centre Val de Loire. Son objectif est de **soutenir les laboratoires pour obtenir des projets européens**.

La CMER se compose de 6 chargés d'affaires européennes : 2 pour le CNRS 3 pour l'université de Tours et 1 pour l'université d'Orléans. Leur priorité est l'accompagnement du chercheur dans le dépôt de son projet européen. Dans cette optique, ils organisent des formations, séminaires et rendez-vous individuels réguliers sur le programme Cadre Horizon Europe et sur ses appels phares : ERC, EIC et Marie-Curie.

Plus précisément voici les actions que la CMER effectue pour ses laboratoires :

1. Veille des appels à projets ciblés sur une thématique souhaitée
2. Rendez-vous individuels
3. Identification de la subvention pertinente au projet
4. Recherche de partenaire et interaction avec le consortium
5. Gestion administrative et budgétaire
6. Conseil à la structuration du projet et du dossier
7. Rédaction de la partie impact
8. Relecture du dossier
9. Correction de l'anglais

En clair, l'objectif de la CMER est de libérer du temps aux chercheurs pour se consacrer à la recherche et non à l'administratif mais surtout de mettre toutes les chances de leur côté pour soumettre une proposition gagnante.

Depuis 2010, la CMER a aidé à obtenir plus de 160 projets soit environ 55 millions d'euros pour la recherche en région centre val de Loire.

La proximité avec les unités est la clé de la réussite.

Nous vous souhaitons à tous de belles aventures européennes.

Qui contacter ?

 	<p>Thomas BÉCHETTE-CASTEL 02 38 25 51 43 thomas.bechette.castel@tours.fr</p>	 	<p>Louise TERRAY 02 47 36 79 92 louise.terray@univ-tours.fr</p>
	<p>Lise RAYNAUD 02 47 36 79 96 lise.raynaud@univ-tours.fr</p>		<p>Françoise Metzinger 02 47 36 79 66 francoise.metzinger@univ-tours.fr</p>
 	<p>Géraldine LEONARD 02 38 49 46 74 geraldine.leonard@univ-orleans.fr</p>		<p>Elise Gauthier 02 47 36 79 00 elise.gauthier@univ-tours.fr</p>

<http://cellule-europe-recherche-centre.fr/>

Artimmune, une société orléanaise issue de l'expertise scientifique du laboratoire d'Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires du CNRS



est une société Orléanaise issue de l'expertise scientifique du laboratoire d'Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires (INEM), Unité

Mixte de Recherche du CNRS (UMR 7355), créée en Janvier 2010. Spécialisée dans les tests précliniques immuno-pharmacologiques, Artimmune développe depuis plus de 12 ans un savoir-faire de pointe dans la réponse inflammatoire et la validation de modèles d'études, et a établi plus de 240 contrats nationaux et internationaux. Forte de son origine scientifique, Artimmune propose des prestations de services spécialisés ainsi que des services de consultation afin de répondre au mieux aux besoins des partenaires pharmaceutiques ou biotechnologiques.



Une entreprise en Sciences de la Vie

L'entreprise Artimmune étant née du partenariat CNRS-Université d'Orléans-INEM, presque l'intégralité de son équipe est également issue de ce laboratoire. Ces origines permettent à l'entreprise de se reposer sur une équipe hautement qualifiée et très performante dans les domaines de l'immunologie, la biologie cellulaire et l'histopathologie.

L'équipe scientifique et technique est composée d'une docteure en immunologie, trois ingénieurs en biologie cellulaire et immunologie et de deux techniciennes supérieures. Elle est complétée par l'équipe de direction. C'est avec un effectif total de huit personnes qu'Artimmune est capable de proposer non seulement

des prestations de services de haute qualité sur des modèles d'études précliniques validés en interne, mais aussi de développer et valider de nouveaux modèles adaptés aux besoins de chaque partenaire et pertinents d'un point de vue clinique.

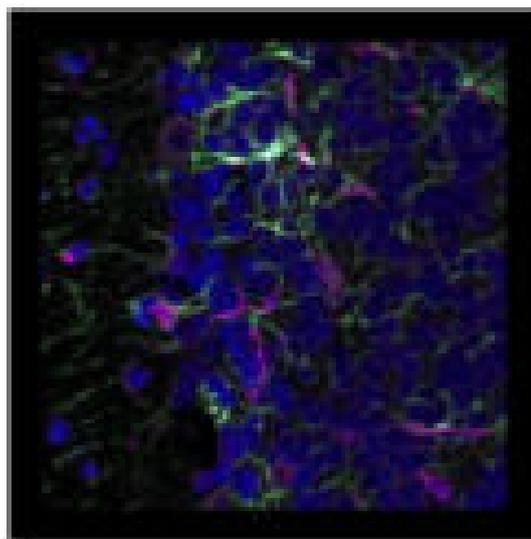
Un service optimisé et personnalisable

Afin d'offrir une qualité de service inégalable, toute l'équipe d'Artimmune est très attachée à l'accompagnement et au conseil scientifique de ses clients. Ceci lui permet de définir précisément les besoins et de les accorder avec la

faisabilité technique, la pertinence scientifique et la réglementation nationale en matière d'expérimentation animale. L'expertise scientifique de l'équipe est mise à contribution au cours de nombreux échanges avec les partenaires et chaque étude est conçue de manière personnalisée. La très grande flexibilité d'Artimmune lui permet ainsi d'assurer un service de qualité et de rapidement développer et valider de nouveaux modèles selon la demande.

La recherche fondamentale toujours présente dans l'ADN d'Artimmune

La proximité d'Artimmune avec les équipes de recherche locales est un véritable atout pour le dynamisme scientifique de la Région Centre Val-de-Loire. Ainsi, l'entreprise est souvent sollicitée pour collaborer et soutenir des projets de recherche. D'autre part, l'équipe d'Artimmune, de par sa double localisation - Avenue Buffon, Orléans et site du CNRS d'Orléans - participe à de nombreux projets de recherche fondamentale en étroite collaboration avec les équipes de l'INEM. Cette collaboration constante et fructueuse a été officialisée par la création d'un laboratoire commun ArtInem en 2016. Ce laboratoire commun, en convention avec le CNRS, est le résultat de la fusion des meilleures compétences des deux entités, afin d'enrichir la production scientifique et la connaissance fine des modèles précliniques.



Observation de la microglie cérébrale par microscopie de fluorescence

Téléphone : +33 (0) 2 38 69 48 63

E-mail : info@artimmune.com

Site web : www.artimmune.com

Contact : Noria Segueni
Directrice scientifique d'Artimmune
noria.segueni@artimmune.com



Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2021 (APR IR 2020)

L'Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional 2021 (APR IR 2021) a été lancé en octobre 2020 et clôturé le 07 décembre 2020.

Cette campagne d'appel à projets au titre de l'année 2021 concernait uniquement des sujets de recherche « d'intérêt régional » soit des projets en articulation avec les politiques régionales. La liste de ces sujets figurait en annexe du cahier des charges.

L'appel à projets a été lancé comme tous les ans, 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 régional et de leur articulation avec les politiques régionales.
- les 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.

A l'issue de cet Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional, 74 projets (formulaire simplifiés) ont été reçus. Après la première phase d'analyse, 24 projets ont été présélectionnés et 23 ont été expertisés (l'un des projets a été abandonné par le porteur).

La Commission Permanente (CP) de septembre 2021 a voté une subvention pour 21 projets ce qui représente un montant total de : 4 239 K€. Deux autres projets ont été soutenus lors d'un vote complémentaire en février 2022 pour un montant total de 410 K€.

Sur ces 23 projets, 9 sont sur la thématique « Sciences du vivant » (voir tableau ci-contre) et ont été soutenus pour un montant total de : 1 846 K€.



Liste des thèses soutenues en 2021

Site d'Orléans

- **ABUDUAINI Tuniyazi** : Génération de Nouveaux Acyclonucléosides Phosphonates Oléfiniques et 1-C-Arylglycosides.
Direction : AGROFOGLIO Luigi (ICOA).
- **AL HAMOUI DIT BANNI Ghassan** : Suivi de l'activité enzymatique et de sa modulation par CE : application à l'étude des lipases et nucléosides kinases.
Direction NEHME Reine (ICOA).
- **AQUINO ORDINOLA Ruth Elizabeth** : Analyse de l'expression des microARNs circulants dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer.
Direction PICHON Chantal (CBM).
- **CROS Julien** : OGG1 et NEIL1, de nouvelles cibles pour la lutte contre le cancer : recherche et caractérisation fonctionnelle et structurale d'inhibiteurs.
Direction : CASTAING Bertrand (CBM).
- **CUELLO Clément** : Vers l'élaboration d'un modèle de construction des parois secondaires des fibres de bois de peuplier. Direction : DEJARDIN Annabelle (UMR BioForA, INRAE).
- **GARROS Laurine** : Impact de conduites culturelles innovantes sur la production de métabolites actifs pour la Cosmétique. Direction : MAUNIT Benoît (ICOA).
- **GIRARDIN Caroline** : Transfert de gènes par vecteurs synthétiques : optimisation du transport intracellulaire et délivrance dans le noyau d'un plasmide ADN.
Direction : MIDOUX Patrick (CBM).
- **GUTIERREZ Vincent** : Synthèse de fluorophores organiques dérivés des triazapentalènes et tétrazapentalènes : étude de leurs propriétés spectroscopiques pour une éventuelle application en conversion d'énergie.
Direction : SUZENET Franck (ICOA, UMR7311 CNRS).
- **HENRIET Élodie** : Criblage bioluminescent microARN spécifique d'une librairie d'extraits naturels de plantes pour des applications dans le remodelage cutané. Direction BARIL Patrick (CBM).
- **HOUCHAT Jean-Noël** : Rôle des voies de régulation intracellulaire calcium-dépendante dans la modulation des récepteurs cholinergiques de type nicotinique chez les insectes. Direction: THANY Steeve (LBLGC).
- **LE MAUFF Anaïs** : Caractérisation moléculaire et pharmacologique des récepteurs nicotiniques neuro-naux chez la tique *Ixodes ricinus*.
Direction : THANY Steeve (LBLGC)
- **MOUGIN Camille** : Impact d'expositions aux champs électromagnétiques du téléphone portable sur les processus cellulaires de maturation et de plasticité cérébrales et identification de biomarqueurs d'effets cérébraux. Direction : MORTAUD Stéphane et VILLEGIER Anne-Sophie (INEM).
- **NDIAYE Daouda** : Complexes de manganèse (Mn²⁺) par des ligands de type bispidine pour des applications en imagerie médicale (IRM, TEP).
Direction : JAKAB TOTTH Eva (CBM).
- **PESCHETEAU Clémentine** : Conception et synthèse d'inhibiteurs duaux de DYRK1A et CLK1, kinases impliquées dans la maladie d'Alzheimer.
Direction : ROUTIER Sylvain (ICOA).
- **PEYRAT Gautier** : Conception d'inhibiteurs de protéines kinases à partir de méthodes in silico basées sur les fragments. Direction : BONNET Pascal (ICOA).
- **POITOU Laura** : Modélisation de la phénologie d'une espèce emblématique du changement climatique : la processionnaire du pin.
Direction : ROBINET Christelle (URZF, INRAE).
- **SADDIK Hayman** : La densité minérale osseuse chez les sujets âgés ayant un faible indice de masse musculaire squelettique : Relations avec les caractéristiques anthropométriques et les indices de force musculaire.
Direction : TOUMI Hechmi (I3MTO).
- **SAVA Alexandru** : La conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux agents anti-inflammatoires. Direction : ROUTIER Sylvain (ICOA).
- **TALEB Meriem** : Apport dans le métabolisme du fer du modèle murin macrophage autophagie déficient & relations fer – inflammation.
Direction : MURA Catherine (INEM).
- **VIJAYARANGAN Vinodini** : Application des Plasmas Froids à la Pénétration de Principes Actifs dans la Peau.
Direction : PICHON Chantal (CBM).

Site de Tours

- **AHMAD POUR Seyedeh Tayebah** : Étude du rôle de la mitophagie et de la tafazzin dans la résistance des cellules cancéreuses du sein à la doxorubicine. Direction : Jean-François Dumas (N2C).
- **ALMECIJA Gabrielle** : Résistances de *Varroa destructor* aux acaricides : conséquences sur l'efficacité des traitements. Application au tau-fluvalinate et à l'amitraze. Direction : Christelle Suppo (IRBI).
- **BANQUART Aline** : Étude d'un dispositif ultrasonore intra-oral pour le dépistage de la maladie parodontale. Codirection : Frédéric Ossant, Samuel Calle (IBrain).
- **BEN DHAOU Cyrine** : Régulation de l'angiogenèse physiologique et tumorale par le système chémérine. Codirection Emmanuel Moyses, Marc Parmentier (PRC).
- **BERY Fanny** : Rôle de la signalisation calcique et de la transition épithélio-mésenchymateuse dans l'agressivité et la différenciation neuroendocrine du cancer de la prostate. Codirection : Karine Maheo, Gaëlle Fromont (N2C).
- **BRUNO Clément** : Développement et mise au point de nouveaux outils analytiques dans une approche métabolomique. Codirection Hélène Blasco, Franck Bonnie (IBrain).
- **CEZARD Adeline** : Identification et compréhension des propriétés anti-virales de métabolites de l'hôte induits lors d'une infection grippale. Direction : Mustapha Si-Tahar (CEPR).
- **CHUARD Aurélien** : Étude de la base moléculaire du rôle de la protéine pUL47 dans la transmission horizontale du Virus de la Maladie de Marek. Direction : David Padeloup (ISP).
- **COCHARD Jade** : Combinaison de la différenciation cellulaire et de l'hypoxie physiologique pour l'étude in vitro du virus de l'hépatite C : Extension à d'autres Flaviviridae. Direction : Philippe Chouteau (MAVIVH).
- **CORDOVADO Amélie** : Identification de nouveaux gènes de déficience intellectuelle par neurogénomique fonctionnelle. Direction : Annick Toutain (IBrain).
- **DERIEUX Cécile** : Effets des ions bromures dans les modèles murins d'autisme et sur la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G. Direction : Julie Le Merrer (IBrain).
- **DORAY Adelaïde** : Rôle de la protéine Navβ4 dans les cellules épithéliales mammaires cancéreuses et non-cancéreuses. Direction : Sébastien Roger (T21).
- **DUPONT Anne-Claire** : Influence de la concentration du glutamate sur la liaison du 18F-FPEB au récepteur métabotropique du glutamate de sous-type 5 : une étude translationnelle. Direction : Maria Santiago-Ribeiro (IBrain).
- **DUPUY Camille** : Biomarqueurs du TDAH : Corrélations Métabolomiques et Neuro-cognitives. Codirection : Pierre Castelnau, Patrick Emond (IBrain).
- **DURAND Stéphanie** : Suivi et localisation en milieu cellulaire des complexes formés entre la protéine Gag du VIH-1 et l'ARN génomique par microscopie électronique à transmission. Direction : Hugues De Rocquigny (MAVIVH).
- **FOUCAULT Amélie** : Impact des pesticides sur le microenvironnement médullaire des hémopathies myéloïdes. Direction : Olivier Hérault (GICC).
- **GOMEZ ESCOBAR Elsa** : Optimisation d'un vaccin bivalent VHB-VHC par son association avec l'apolipoprotéine E et par immunisations séquentielles avec des particules arborant des protéines d'enveloppe de VHC de divers génotypes. Direction : Philippe Roingard (MAVIVH).
- **HALEWA Judith** : Étude moléculaire et fonctionnelle du gène PTCHD1 impliqué dans les troubles neurodéveloppementaux. Direction : Frédéric Laumonier (IBrain).
- **HELOU Laura** : Définition des cibles chromosomiques de PGBD5 dans les neurones pyramidaux du système nerveux central des vertébrés. Direction : Yves Bigot (PRC).
- **HERGESHEIMER Rudolf** : Utilisation des intracorporels pour le développement de thérapeutiques ciblant les agrégats protéiques dans la SLA. Direction : Hélène Blasco (IBrain).
- **HÉRAULT Frédéric** : Analyse du déterminisme génétique de la qualité de la viande de porcs: une approche combinant génétique et génomique. Direction Elisabeth Duval (BOA).
- **HRIZI Asma** : Synthèse et cyclisation d'iodures vinyliques et hétéroaromatiques : Accès à des motifs furaniques et indoliques. Codirection : Jérôme Thibonnet, Younes Romdhani (SiMBA).
- **IBRAHEEM Walaa** : Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne et cytotoxique de deux phtalides naturels et de leurs analogues. Codirection : Julien Petriguet, Eldahi (SiMBA).

- **KHAZAAL Sarah** : Rôle physiologique des polyamines et caractérisation génétique et fonctionnelle de leurs transporteurs chez *Streptococcus agalactiae*.
Philippe Gilot, Osman Codirection (ISP).
- **LEMOS CRUZ Pamela** : Élucidation et ingénierie de la biosynthèse d'alcaloïdes d'intérêt pharmaceutique originaires des Apocynacées.
Direction : Marc Clastre (BBV).
- **LENGA MA BONDA Woodys** : Rôle de la kallicréine 5 dans le remodelage de l'épithélium bronchique associé à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Direction : Pascale Reverdiau (CEPR).
- **MARTIAS Cécile** : Phénotypage métabolomique multi-matrices biologiques et multi-plateformes analytiques. Direction : Patrick Emond (IBrain).
- **MERAND Margaux** : Redéfinir le rapport normal au corps par l'étude de la psychopathologie : le cas-limite de l'anorexie mentale.
Direction : Maël Lemoine (IBrain).
- **NGUYEN Phuoc** : Nanovectorisation ciblée de siARNs pour un effet spécifique et synergique à la chimiothérapie dans le traitement des cancers EGFR positifs. Codirection : Emilie Allard Vannier, Katel Hervé Aubert (NMMS).
- **NOUREDDINE Rasha** : Impact De La Stimulation Par Ultrasons Focalisé Sur L'activité Cérébrale Dans Le Cadre De L'autisme : Étude In-Vivo Dans Un Modèle Animal De Comportement De Type Autiste.
Codirection : Ayache Bouakaz, Jamel Charara (IBrain).
- **PASTUSZKA Adeline** : Le système CRISPR-Cas de type II-A des souches hypervirulentes de *Streptococcus agalactiae* : Rôle et spécificités.
Direction : Philippe Lanotte (ISP).
- **PLANCHEZ Barbara** : Rôle de la neurogenèse hippocampique adulte dans la résilience au stress : étude dans deux modèles murins de stress aigu et chronique.
Direction : Catherine Belzunc (IBrain).
- **POISSENOT Kévin** : Régulations saisonnière et olfactive de la reproduction chez le campagnol terrestre (*Arvicola terrestris*). Direction : Matthieu Keller (PRC).
- **RAT Virgile** : Analyse de la capsid du VHB dans la morphogenèse virale : Etude de sa formation, de son trafic intracellulaire et de son rôle dans la reconnaissance de Pol et de l'ARN pré-génomique.
Direction : Hugues De Rocquigny (MAVIVH).
- **RENARD Adélaïde** : Prophages et pathogenicité de *Streptococcus agalactiae* chez le nouveau-né.
Direction : Nathalie Van der Mee (ISP).
- **RIBEIRO E SILVA Adeline** : Régulation des rop kinases d'*Eimeria tenella* et caractérisation fonctionnelle d'EtROP2 : activation de la voie p38 MAPK cellulaire.
Direction : Anne sylvestre (ISP).
- **TERRIER Louis-Marie** : Anatomie morphologique et fonctionnelle du système trigéminal. Cibles thérapeutiques dans les douleurs cranio-faciales irréductibles.
Codirection : Christophe Destrieux, Lilla Zollei (IBrain).
- **TETEAU Ophélie** : Effets et mécanismes d'action du bisphénol S sur les fonctions des cellules ovariennes de la granulosa, en interaction avec le statut métabolique.
Direction : Sébastien Elis (PRC).
- **TROUILLET Anne-charlotte** : Rôle des mécanismes de signalisation olfactive impliquant G_{i2} dans le contrôle des comportements socio-sexuels.
Direction : Pablo Chamero Benito (PRC).
- **VAN GHELUWE Louise** : Développement et étude de systèmes d'encapsulation d'actifs cosmétiques.
Direction : Émilie Munnier (NMMS).
- **VANCAPPEL Alexis** : La dissociation dans le stress post-traumatique: modélisation cognitivo-comportementale et neuropsychologique. Codirection : Wissam El-Hage, Christian Reveillere (IBrain).
- **WILS Laura** : Procédés innovants utilisant les solvants eutectiques profonds naturels pour la valorisation de biomasses microalgales : étude des lipides et impact sur le microbiote cutané.
Direction : Leslie Boudesocque (SIMBA).

Un regain d'actualité pour les organes de porc grâce aux techniques d'édition du génome

On sait combien le déficit de donneur d'organes obère les transplantations. L'idée n'est guère nouvelle d'utiliser les organes de porc en lieu et place des organes humains, ne serait-ce que pour transplanter provisoirement l'organe de porc dans l'attente qu'un greffon humain se présente.

L'espèce porcine est effectivement celle dont la physiologie est la plus proche de l'homme, un système d'histocompatibilité proche et qui se prête le mieux au développement de lignées. Par ailleurs cette espèce domestique offre moins de contraintes éthiques que les primates.

Cette idée a reçu récemment un regain d'actualité. Ainsi, le 7 janvier de cette année, au centre médical de l'Université du Maryland, un cœur d'un porc transgénique a été transplanté chez une personne vivante souffrant d'insuffisance cardiaque terminale et trop malade pour être admissible à une transplantation cardiaque humaine ou à un dispositif d'assistance mécanique. Le cœur n'a pas été initialement rejeté, et le patient a bien supporté la chirurgie, mais est décédé 2 mois plus tard.

Ces études cliniques, qui marquent un tournant décisif de la xénotransplantation, ont été rendues possibles par une série de percées technologiques visant à « hominiser » les organes porcins.

Au plan, risque sanitaire, on pouvait craindre que la présence d'un grand nombre de rétrovirus endogènes porcins (« PERV ») dans le génome du porc puisse envahir théoriquement d'autres tissus du receveur et conduire à des tumeurs ou à une immunodéficience. C'est ainsi qu'ont été générés des porcs à PERV inactivés. La firme Revivicor a utilisé le transfert nucléaire de cellules somatiques à partir de cellules fibroblastiques fœtales de porc primaire dans lesquelles les PERV ont été inactivés à l'échelle du génome à l'aide du système CRISPR-Cas9 et transposon, un record de 62 gènes modifiés, 10 fois plus que dans aucune autre espèce.

Au plan immunitaire, on a éliminé le galactose des cellules porcines, sucre responsable notamment du rejet aigu de l'organe porcine par le système immunitaire humain, par délétion des 3 gènes galactosidases. Puis les porcs transgéniques ont été conçus pour exprimer un ensemble d'environ dix gènes humains dans le but de prévenir le rejet d'organes à long terme et de préserver la fonction des organes, y compris des gènes codant pour des molécules qui bloquent des voies alternes de la réponse immunitaire, atténuent l'inflammation systémique et réduisent le risque de coagulation. Un gène supplémentaire a été éliminé pour empêcher le cœur de continuer à se développer après la transplantation.

Des progrès ont également été réalisés dans



l'amélioration des schémas immunosuppresseurs administrés aux receveurs de greffe.

Comme on sait maintenant, malheureusement, environ 40 jours plus tard, le patient transplanté pris un virage pour le pire, probablement suite à une infection due à un cytomegalovirus porcin latent, ce qui est un comble pour cet élevage de porcs protégé. On en est encore au stade des présomptions, soit que le virus latent se soit révélé lors de la greffe soit qu'il ait été la cause d'une réaction inflammatoire néfaste du receveur. Comme le cœur ne montrait pas de signes de réaction immunitaire de rejet, tous les espoirs sont permis pour poursuivre ces transplantations.

Bien que l'utilisation de porcs transgéniques ne présente pas les mêmes types de préoccupations éthiques que celles qui découleraient de la création de chimères porcines-humaines, qui ont également été proposées comme source d'organes pour la xénotransplantation, l'élevage à grande échelle de porcs dans les conditions strictement hygiéniques requises soulève de nouvelles préoccupations éthiques.

Les prochaines étapes consistent maintenant à démontrer l'efficacité et l'innocuité dans les essais cliniques et faire de la xénotransplantation une réalité quotidienne pour les patients ayant besoin de greffes.

Incidentement la firme Revivicor qui produit ces porcs qui n'expriment plus le galactose sur leurs cellules les a proposé à la consommation pour les individus allergiques, allergie de plus en plus courante due la présence chez ces individus d'IgE anti-galactose suite aux piqûres de tiques.

Enfin, l'édition du génome de porc ne se limite pas à la xéno greffe. D'autres modifications ont été conçues telles que porcs qui polluent moins, produisent plus de viande et résistent aux maladies.

Le porc serait-il l'avenir de l'homme ?

Pour en savoir plus

- Niu, D. et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Science <http://dx.doi.org/10.1126/science.aan4187> (2017)
- Yang, J. Y.C. & Sarwal, M.M. Génétique et génomique des greffes. Nat. Rev. Genet. 18, 309 à 326 (2017)
- Yanan Y. et al. Extensive germline genome engineering in pigs Nature Biomedical Engineering, 5, 134–143, (2021)
- Pig-to-human transplants take a leap toward reality Nature Medicine, 28, 423 (2022)
- Reardon, S. New life for pig organs. Nature 527, 152-154 (2015).

<http://www.biotechnocentre.fr/lettre-n67-octobre-2017/> : transplantation d'organes « hétérogéniques »
<https://www.technologyreview.com/2022/05/04/1051725/xenotransplant-patient-died-received-heart-infected-with-pig-virus>

The Superpowers of Genetically Modified Pigs | The Scientist Magazine® (the-scientist.com)

H.S.

Origine des toxines mortelles des champignons

Amanita phalloides, *Galera marginata*, *Lepiota cristata* : trois champignons forestiers bien différents, mais tous les trois extrêmement toxiques. On estime en effet que 40 g de ces champignons frais peuvent entraîner la mort d'un adulte. Ces trois espèces produisent la même toxine mortelle : l'alpha-amanitine, un octopeptide bicyclique très stable, inhibiteur de l'ARN polymérase II qui résiste à la chaleur et aux sucs digestifs.

Des chercheurs de l'INRAE (Nancy) en collaboration avec l'institut de Botanique de Kunming (Chine) ont comparé les génomes de 15 espèces productrices d'amanitine. Les quatre gènes identifiés sont identiques et présents en un seul exemplaire. Cependant les amanites mortelles, comme l'amanite phalloïde, ont ces quatre gènes mais en dizaines d'exemplaires ! Plus il y a d'exemplaires, plus la toxine produite est abondante, aboutissant à une accumulation très élevée.



Il s'agit d'un mécanisme de défense, pour dissuader la consommation des carpophores de ces espèces forestières par leurs prédateurs, rongeurs et insectes. Ce composé serait apparu chez un champignon qui vivait dans les sols forestiers en compagnie des ancêtres de ces trois espèces. Il aurait transmis les gènes nécessaires à la fabrication de l'amanitine à ses voisins, non pas par voie sexuelle mais par transfert direct de matériel génétique.

Luo et al. Genes and evolutionary fates of the amanitin biosynthesis pathway in poisonous mushrooms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. <https://doi.org/10.1073/pnas2201113119>

J.-C.C.

Grippe : nouvelle piste pour développer des traitements innovants

La grippe saisonnière constitue un enjeu de santé publique majeur puisqu'elle demeure associée à une mortalité importante, notamment chez les personnes âgées et/ou immunodéprimées et a un coût socio-économique significatif. Alors que la vaccination et les traitements actuellement disponibles comportent encore des limites, des équipes de recherche tentent de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Au Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires de Tours, des scientifiques de l'Inserm, de l'Université et du CHRU de Tours ont montré que dans le contexte d'une infection grippe, un métabolite, le succinate, normalement présent dans l'organisme, a une action antivirale et anti-inflammatoire. Ces résultats permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques fondées sur l'utilisation de dérivés du succinate.



Guillon et al. Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein.

EMBO Journal : <https://doi.org/10.15252/emj.20211108306>

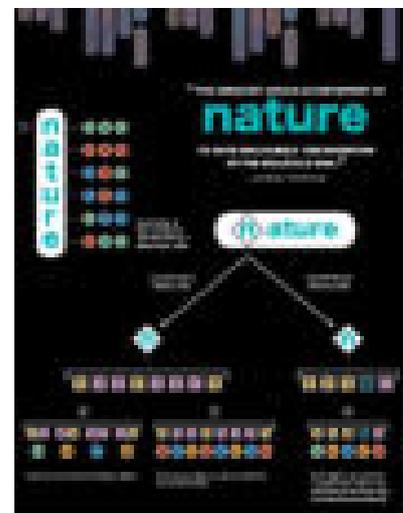
J.-C.C.

Stockage numérique sur ADN

Tout a commencé par une boutade : alors qu'il venait de séquencer le phage Phi X 174 du colibacille en 1970, F. Sanger affirmait que la séquence contenait un message d'extraterrestre. L'idée a depuis fait son chemin : utiliser l'ADN, molécule durable, facilement reproductible et omniprésente sur terre pour encoder des messages.

G. Church (Harvard) s'est alors donné comme but d'encoder les messages biologiques dans l'ADN. Mais synthétiser un message de 10 nucléotides revenait déjà à 6000\$.

En fait, coder du texte ne requiert que 3 bases pour chacune des lettres de l'alphabet (AAA=1, AAC=B, etc.) .Mais pour pouvoir encoder d'autres caractères utilise le code binaire pour chaque nucléotide (A=00, C=01, G=10, T=11). On synthétise de longs homopolymères qui ne sont pas sans poser des problèmes. D'où l'idée d'allouer 2 bases pour chacun de bits (0 ou 1) ; pour éviter des suites redondantes on alternera une des 2 base dans chaque paire de bases. Un procédé plus efficace permet de coder sur 3 chiffres au lieu de 2, (0, 1 et 2) en utilisant une base qui est dépendante de celle qui la précède immédiatement. On conçoit que d'autres procédés puissent utiliser un codage plus complexe.



Une fois qu'une méthode de codage a été choisie le message ADN est écrit dans une série de longs oligonucléotides. A l'origine chacun d'eux était marqué à la fois avec une séquence d'adressage unique pour faciliter le réassemblage et par des séquences encadrantes communes pour permettre l'amplification par PCR. Plus récemment on a récupéré sélectivement des secteurs spécifiques des données en combinant à la fois l'adresse et la séquence de PCR dans des codes uniques à chaque extrémité de chacun des oligonucléotides. Des amorces appropriées permettent aussi de sélectionner et d'amplifier uniquement la séquence d'intérêt, un peu comme lorsqu'on désire trouver un titre sur un CD de chansons (accès aléatoire).



Une fois les oligonucléotides synthétisés dans de minuscules tubes à essai ou imprimés sur des micro-puces d'ADN ils sont stockés dans un endroit froid, sec et sombre.

Pour lire le message l'échantillon est réhydraté puis on y ajoute les amorces correspondant aux adresses des séquences d'intérêt. Le produit amplifié est ensuite séquencé et décodé afin de récupérer le message d'origine.

L'ADN peut ainsi stocker des données à une densité supérieure de plusieurs ordres de grandeur à celle des supports de stockage de pointe, sans parler du disque dur moyen d'un ordinateur. Quelques kilogrammes d'ADN pourraient théoriquement stocker toutes les données de l'humanité.

En prolongent la réflexion, on peut ainsi envisager d'utiliser directement l'ADN des bactéries pour y incorporer des nucléotides grâce au système CRISPR, de telle sorte qu'ils s'ajoutent linéairement en amont des anciens.

Ainsi on a pu traduire le galop d'un cheval en 5 images GIF avec les oligonucléotides insérés séquentiellement dans l'ADN bactérien, même après que les bactéries se soient multipliées (4).

Parmi les réalisations du stockage numérique sur ADN, En juin 2019, des scientifiques rapportent que les 16 Go de Wikipédia avaient été encodés en ADN synthétique.

Au surplus du procédé de l'accès aléatoire des données, est venu se greffer l'accès séquentiel sur des séquences d'ADN natives via des entailles enzymatiques avec un accès direct par bit et un calcul en mémoire. (5)



En 2021, 2 chercheurs français du CNRS (S. Lemaire et P. Crozet) ont encodé les Déclarations des droits de l'Homme et ceux de la femme sur de l'ADN. Chacun des textes a été stocké à plus de 100 milliards d'exemplaires dans une capsule métallique faite pour durer 50000 ans.

Chacune de des capsules peut contenir jusqu'à 5.000 To de données digitalisées. Le processus de codage transforme les bits (0 or 1) en nucléotides (A=C=0 and T=G=1 avec 1 bit/base). Un algorithme transforme directement la séquence DNA en format DNA Drive ; ce format consiste à assembler les petits fragments d'ADN qui ont été synthétisés à partir de l'information numérique pour en faire de longues molécules double brin biocompatibles, qui peuvent être intégrées dans une bactérie, qui va dupliquer naturellement l'ADN et les informations qu'il porte. En très peu de temps, il est possible d'obtenir 100 milliards de copies du fichier pour un coût très faible. L'ADN peut être séquencé par un séquenceur portable de la taille d'une clé USB. (3) Cependant la lecture des données n'est pas aussi rapide que par un dispositif électronique et encore d'un coût prohibitif, 900\$ le Mo.

Avec une densité de 450 millions de To par gramme d'ADN, l'intégralité des données mondiales pourrait tenir dans le volume d'une tablette de chocolat.

On ne saurait terminer ce chapitre en pleine extension, sans évoquer une idée de G. Church de mettre des capteurs dans l'ADN qui récolteraient directement l'information audiovisuelle et l'archiverait mais

pas seulement ; ce pourrait être n'importe quel type d'enregistrement comme une activité neuronale du cerveau, qu'il est difficile de récupérer avec des électrodes.

Pour en savoir plus

1. Offord C.: Infographic: Writing with DNA Researchers devise numerous strategies to encode information into nucleic acids. TheScientist Sep 30, 2017
2. Offord C.: Making DNA Data Storage a Reality. A few kilograms of DNA could theoretically store all of humanity's data, but there are practical challenges to overcome. TheScientist Oct 1, 2017
3. Les Archives Nationales inaugurent le stockage numérique sur ADN Usine Digitale, 24 Novembre 2021, <https://www.usine-digitale.fr/article/les-archives-nationales-inaugurent-https://news.cnrs.fr/articles/data-storage-the-dna-revolution>
<https://www.sorbonne-universite.fr/actualites/le-stockage-des-donnees-sur-ladn-une-technologie-revolutionnaire>
4. Shipman, S et al. CRISPR–Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. Nature 547, 345–349 (2017). <https://doi.org/10.1038/nature23017>
5. Tabatabaei K. et al., DNA punch cards for storing data on native DNA sequences via enzymatic nicking S. Nature Communications (2020) 11:1742. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15588-z>, www.nature.com/naturecommunications

H.S.

Induction et persistance des anticorps du lait maternel anti-Covid selon l'infection ou la vaccination par ARNm

Les vaccins à ARN messager (ARNm) développés en réponse à la pandémie de COVID-19 suscitent de fortes réponses immunitaires et offrent une protection contre le virus. Mais la façon dont la protection induite par la vaccination se compare à l'immunisation par infection naturelle reste incertaine, en particulier en ce qui concerne les anticorps parentaux dans le lait maternel (1).



Alors que les anticorps dans le lait maternel des femmes vaccinées étaient principalement de la classe des IgG, ceux contre la COVID-19 dans le lait maternel des femmes infectées par le SARS-CoV-2 étaient principalement des IgA. Bien que les anticorps diffèrent, les deux types ont neutralisé le virus, ce qui suggère que le lait maternel fournit probablement un certain degré de protection aux nourrissons. De plus, les mères infectées par le SARS-CoV-2 produisaient une réponse IgA rapide et robuste, bien que variable, tandis que les mères vaccinées produisaient une réponse IgG uniforme après la première injection et une réponse encore plus robuste après la deuxième dose.

La différence entre IgG et IgA, n'est pas pour nous surprendre en raison de la compartimentalisation du système immunitaire (2,3) ; le vaccin ARN utilise la voie systémique d'immunisation car injecté dans le muscle ce qui induit essentiellement des IgG. Alors que l'infection par le Covid par le voie nasale stimule le système immunitaire des muqueuses et donc induit une réponse IgA. Enfin on constate que la réponse IgG est très comparable entre les individus car ils ont reçu la même dose d'ARN alors que l'intensité de la stimulation par le virus infectieux dépend de la quantité de virus qui a atteint les muqueuses nasale et/ou intestinale.

1. Young BE et al., 2021. Association of human milk antibody induction, persistence, and neutralizing capacity with SARS-CoV-2 infection vs. mRNA vaccination. JAMA Pediatrics , 10 Nov. 2021, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.4897

2. Butler J.E. et al. 2014. The Mammary Gland in Mucosal and Regional Immunity In Mucosal Immunology Fourth edition, Mestecky J et al Ed , Chapter 116, pp 2270-2307

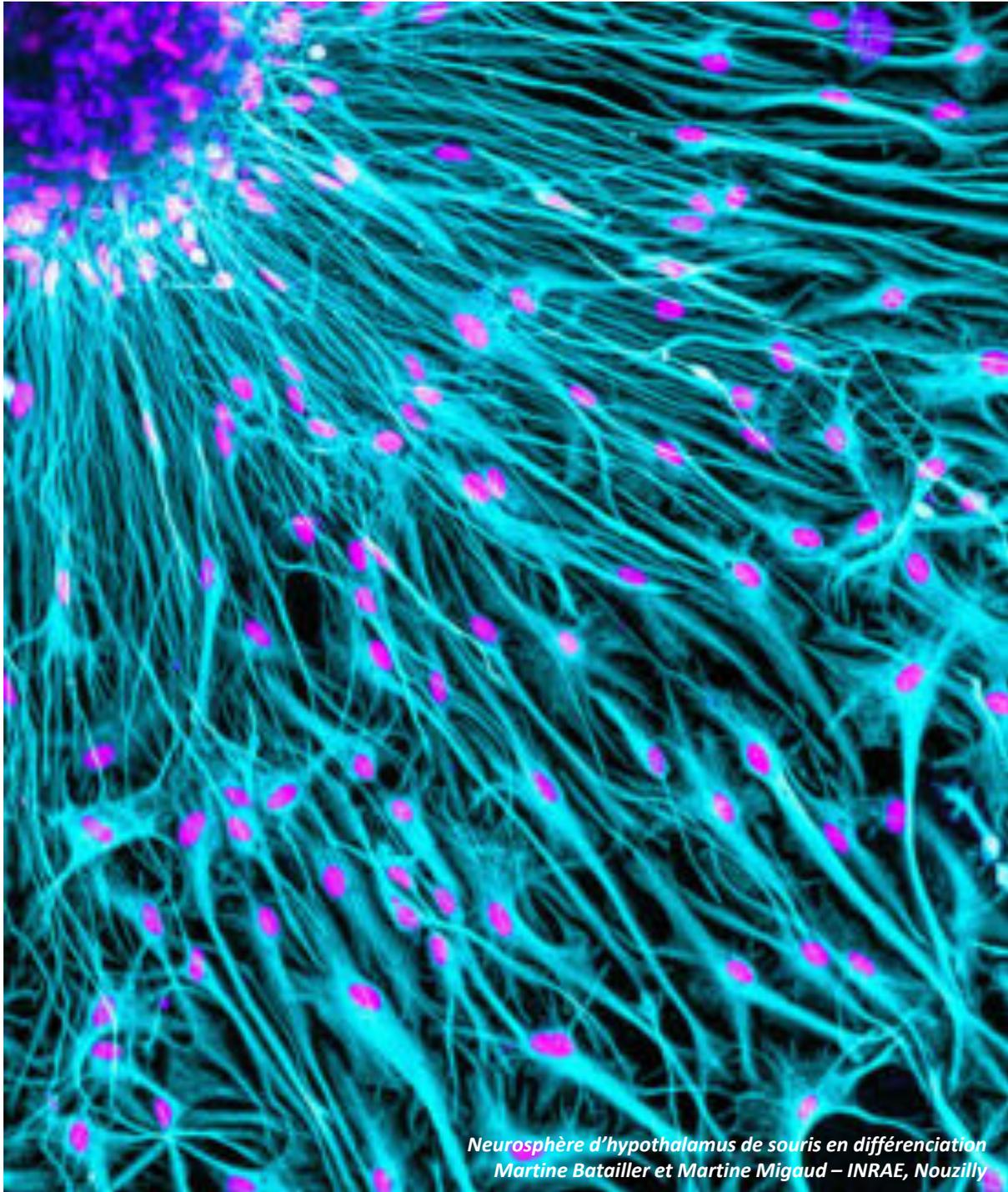
3. Salmon, H; 2011. Immunité maternelle colostrale et lactée : facteurs humoraux et cellulaires d'induction et de transmission au nouveau-né jusqu'au sevrage chez le porc et les ruminants. Bull. Académie Vétérinaire, 2011, 164, 203-210

H.S.



34^e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

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



*Neurosphère d'hypothalamus de souris en différenciation
Martine Batailler et Martine Migaud – INRAE, Nouzilly*



20 - 21 Octobre 2022

**Village de vacances de La Ferme de
Courcimont - Nouan-le-Fuzelier - 41**

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



La Ferme de
Courcimont
Village de vacances



Centre-
Val de Loire