

- **Éditorial d'Anne BESNIER**
- **Programme du 35^e colloque** (19-20 octobre 2023, Village de vacances de la Ferme de Courcimont, Nouan-le-Fuzelier, 41)
- **Actualités Biotechnocentre**
 - 8^e journée thématique de Biotechnocentre : « Les mille et une facettes de l'ARN » le 23 juin 2023 au Château de Beaulieu à Joué-lès-Tours
 - Retour des doctorants après une mobilité européenne supportée par Biotechnocentre
- **Entretien avec Bilal Haider Abbasi, chercheur « Le Studium »**
- **Vie des laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - UMR « Physiologie de la Reproduction & des Comportements » (PRC), INRAE / CNRS / Université de Tours / IFCE, Nouzilly
- **Nouvel équipement et savoir-faire en Région Centre-Val de Loire**
 - LSM900-Airyscan2 (Carl Zeiss) : un microscope confocal à balayage laser de dernière génération acquis récemment sur le plateau PIC de la PRC à Nouzilly
- **Spécificités régionales**
 - Un vaccin nasal contre la Covid-19 développé par Lovaltech pour enrayer la transmission du virus
 - McSAF, de nouvelles technologies au service de la santé
 - Liste des startups et PME en Région Centre-Val de Loire
- **Brèves biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Anne Besnier ; Franck Brignolas ; Bertrand Castaing ; Xavier Cayla ; Jean-Claude Chénieux ; Paul Cléménçon ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Audrey Desgranges ; Mathieu Epardaud ; Manon Ferrier ; Nathalie Guivarc'h ; Ludovic Jami ; Matthieu Keller ; Audrey Le Cabec ; Philippe Loiseau-Dubosc ; Aurélien Montagu ; Emilie Munnier ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Catherine Taragnat ; Dieudonnée Togbé ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Merve Yagmur

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

Mesdames et messieurs les chercheuses et chercheurs,
Mesdames et messieurs les doctorantes et doctorants,

Cette année, lorsque vous vous réunirez à La Ferme de Courcimont pour le colloque annuel, l'assemblée plénière de la Région Centre-Val de Loire se tiendra parallèlement à Bourges. Et comme pour vous, il y aura question de recherche. Les élus régionaux auront à adopter le nouveau schéma régional de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation qui traduit la stratégie et le programme d'actions de notre territoire pour la période 2023 – 2028.

Ce nouveau schéma mettra au cœur de notre politique les grands défis sociétaux, notamment en matière de santé humaine. Il donnera toute sa place à la question de l'attractivité des chercheurs et à l'importance de projeter notre recherche au-delà des frontières régionales.

Par les échanges qu'ils génèrent, les réseaux thématiques de recherche contribuent au rayonnement scientifique de notre territoire, et la Région est leur principal soutien de longue date.

La perspective que nous portons pour les RTR de la Région est celle d'une communauté ouverte qui, par l'animation, la valorisation et les interactions, contribue à l'émergence de nouveaux projets, au rapprochement avec de nouveaux acteurs et à l'attractivité de la Région Centre-Val de Loire. Ces axes seront précisés à la suite des résultats d'une étude en cours sur les RTR.

Pour illustrer cette vision, je vais prendre votre activité récente en exemple. Lorsque vous avez entrepris de croiser les regards de trois RTR pendant la journée « Vigilance environnementale : détecter, prévoir, agir », vous avez démontré que c'est bien l'ouverture des réseaux et le raisonnement par « enjeu » qui est pertinent aujourd'hui. Avec vous, nous irons plus loin dans ce sens.

Enfin j'ai l'occasion de féliciter les doctorant.e.s qui ont été ou seront primé.e.s cette année. Elles/ils sont l'avenir de la recherche, peuvent être fiers de leurs succès et je les invite à tirer le meilleur des espaces dialogue d'excellence générés avec passion par le RTR Biotechnocentre, afin d'alimenter leur réflexion et stimuler leur créativité.

Anne BESNIER

*Vice-Présidente du Conseil Régional
du Centre-Val de Loire
déléguée à l'Enseignement Supérieur,
la Recherche et l'innovation*



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire
Programme du 35^e Colloque de Biotechnocentre
La Ferme de Courcimont, 41 Nouan-le-Fuzelier – 19 et 20 octobre 2023

JEUDI 19 octobre 2023

- 8h 30 Accueil des participants
- 9h 00 - 9h 30 **OUVERTURE DU COLLOQUE** – Session académique
Stéphane LEMAIRE, UMR7238 Sorbonne Université, Chief Science Officer & Co-Founder BIOMEMORY, Paris, France
« Stockage numérique : La Révolution de l'ADN »
- 9h30 - 10h10 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
- 10h10 - 10h25 **Sandra BILLY**, EA4245 T21, Université de Tours (Filière A)
« Coopération fonctionnelle entre différents anticorps anti-FP4 dans la Thrombopénie induite par l'héparine ? »
- 10h25 - 10h40 **Louis JOLIVET**, ISP UMR 1282, INRA, Team BioMAP, Université de Tours (Filière B)
« Intra-Domain Cysteines (IDC), a New Strategy for the Development of Original Antibody Fragment-Drug Conjugates (FDCs) »
- 10h40 - 10h55 **Clémence COUTON**, Centre de Biophysique Moléculaire, UP4301 CNRS, Orléans (Filière C)
« Effect of phytocannabinoids on inflammatory gene expression deregulation in major PBMC subsets of efficiently treated HIV-infected patients »
- 10h55 - 11h25 **PAUSE-CAFE**
- 11h25 - 12h05 **Nicolas PAPON**, Unité de Recherche "Infections Fongiques Respiratoires", CHU d'Angers
« Des champignons et des biomolécules »
- 12h05 - 12h25 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitch 1-8
- 12h25 - 14h00 **PHOTO DU GROUPE & REPAS**
- 14h 00 - 14h20 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitches 9-16
- 14h20 - 14h40 **Session BIOMEDICAMENTS**
- 14h20 - 14h40 **Hervé WATIER**, Faculté de médecine, Tours, France
« LabEx MAbimprove : douze premières années d'existence qui ont déjà profondément marqué la Touraine et la région CVL »
- 14h40 - 15h00 **Eric REITER**, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France
« Des fragments d'anticorps pour contrôler la reproduction sans injecter d'hormone »
- 15h00 - 15h20 **Nathalie GUIVARCH**, EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) Université de Tours, France
« Cellules usines de levure et ingénierie métabolique pour la bioproduction d'anticancéreux d'origine végétale »
- 15h20 - 15h40 **Igor CHOURPA**, Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, France
« Spectrométries optiques moléculaires pour le contrôle en ligne des bioprocédés industriels »
- 15h40 - 16h00 **Marie-Claude VIAUD-MASSUARD**, Laboratoire chimie organique. UMR INSERM U 1100
« De l'innovation thérapeutique à la création d'entreprise »
- 16h 00 - 16h20 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitches 17-24
- 16h20 - 16h40 **PAUSE-CAFE**
- 16h40 - 16h55 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
- 16h40 - 16h55 **Loïse SERRA**, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France (Filière D)
« Le 5-métolachlore et la Cyperméthrine dérèglent le développement, les paramètres de fertilité et le métabolisme de la descendance chez la souris »
- 16h55 - 17h10 **Emmanuel DOUEZ**, Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours (Filière E)
« NMNS/ISP Dual intra- and extracellular release of monomethyl auristatin E from a neutrophil elastase-sensitive antibody-drug conjugate in a HER2 breast cancer model »
- 17h10 - 17h25 **Cotruda BADESCU**, Centre de Biophysique Moléculaire, UP4301 CNRS, Orléans (Filière C)
« Rational Design of Versatile and Highly-Luminescent Lanthanide(III)-Based Probes for Optical Imaging in the NIR-II Window »
- 17h25 - 17h45 **Session «EUROPEAN RESEARCH COUNCIL » 1**
- 17h25 - 17h45 **Lucie PELLISSIER**, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France
« Décrypter les interactions sociales chez la souris »
- 17h45 – 20h00 **SESSION POSTERS**
- 20h00 **APERITIF, REPAS & SOIREE BIOTECHNOCENTRE**



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire
Programme du 35^e Colloque de Biotechnocentre
 La Ferme de Courcimont, 41 Nouan-le-Fuzelier – 19 et 20 octobre 2023

VENDREDI 20 Octobre 2022

- 9h00 - 9h30 **Alessandra LOPES DE OLIVEIRA**, invitée Studium, ICOA-CNRS, Université d'Orléans, France
 « Processes that employ green technology to obtain extracts for use in functional foods and cosmetics »
- 9h30 - 9h50 **Pierre DALIGAUX**, Laboratoires ERIGER, Chambray-les-Tours
 « Technologie d'encapsulation sur base de chlorophylle »
- 9h50-11h00 **POSTERS / PAUSE-CAFE**
- 11h00 - 11h15 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Florence DESPREZ, UMR1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours (Filière A)
 « Caractérisation fonctionnelle de variants du gène *DPYSL5* impliqués dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales »
- 11h15 - 11h30 **Camille DAVID**, CEPR, INSERM, Université de Tours (Filière B)
 « The deadly dance of alveolar macrophages with Influenza A virus »
- 11h30 - 11h45 **Nastassja BURRINI**, ICOA UMR 7311, Université d'Orléans (Filière C)
 « Neoelectins, towards new tools for selective sugar targeting »
- 11h45 - 12h15 **ASSEMBLEE GENERALE**
- 12h15 - 14h00 **REPAS**
- 14h00 - 14h20 **Session « EUROPEAN RESEARCH COUNCIL » 2**
Marcin SUSKIEWICZ, CBM, CNRS, Orléans, France
 « Why do we study protein SUMOylation? »
- 14h20 - 15h20 **Session « MOBILITE EUROPEENNE »**
Paul CLÉMENTCON, IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours
 « Comparaison des propriétés physiologiques de neurones visuels sensibles aux collisions chez le grillon et le criquet »
Manon FERRIER, EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) Université de Tours, France
 « Polyphenol-enriched grape cane extracts from Euro-American hybrids as promising cosmetic ingredients »
Audrey LE CABEC, ICOA UMR 7311, Université d'Orléans
 « Etude métabolomique de plantes ornementales dans un objectif de valorisation »
Mervé YAGMUR, EA 7502 SIMBA, Faculté de Pharmacie, Université de Tours, France
 « Utilisation d'outils de prédiction thermodynamique dans la compréhension des systèmes eutectiques pour l'extraction de la spiruline »
Pauline RAYNAUD, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France
 « Single domain intrabodies specifically targeting the follicle-stimulating hormone receptor affect receptor signaling and trafficking »
- 15h20 - 15h40 **Présentation « PEPITES, Pôle Etudiants pour l'innovation, le transfert et l'entrepreneuriat »**
Christelle RIVAS, Direction Générale des Services, Université de Tours
 « L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière »
- 15h40 - 16h20 **Alexandra PACUREANU**, European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble
 « Percer les secrets du vivant à l'échelle nanométrique grâce à la lumière des rayons X »
- 16h20 **REMISE DES PRIX & CLOTURE**



Moments choisis de la 8^e journée thématique

8^e journée thématique de Biotechnocentre « Les mille et une facettes de l'ARN »

La 8^e Journée Thématique intitulée « Les mille et une facettes de l'ARN » s'est déroulée en présence le 23 juin 2023 au Château de Beaulieu à Joué-lès-Tours (37). 75 participants étaient au rendez-vous, soulignant l'intérêt de notre communauté pour l'univers de l'ARN toujours en expansion. Bien qu'il était impossible sur une journée d'être exhaustif sur une telle thématique, le programme avait pris soin de faire place à l'interdisciplinarité permettant de croiser les regards sur les connaissances et évolutions de ce domaine sous les feux de la rampe suite à la pandémie de Covid-19.

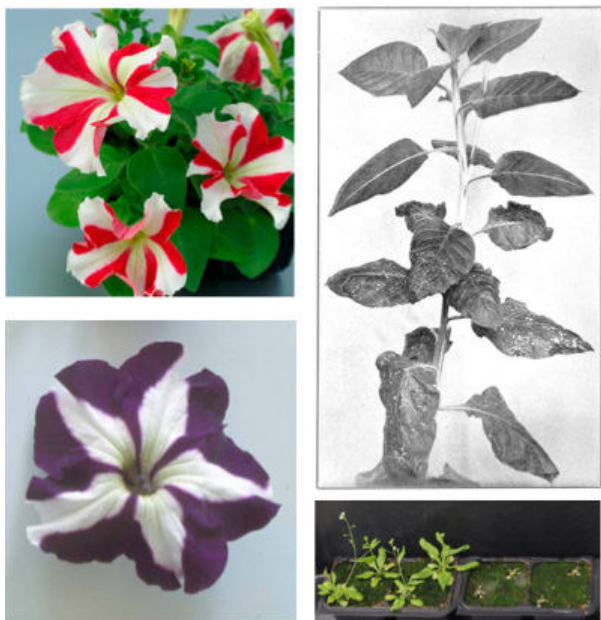
Depuis 2019, le grand public s'est approprié dans le langage courant des termes jusqu'alors réservés au monde scientifique comme PCR (tests diagnostiques) et ARN messenger aujourd'hui sur toutes les lèvres. C'est à l'Institut Pasteur en 1961 que l'hypothèse de l'ARN messenger (ARNm) a été formulée pour expliquer comment le message porté par les gènes (l'ADN) était transmis au lieu où sont synthétisées les protéines. Cette hypothèse confirmée ensuite par François Gros et François Jacob a établi les fondements de la biologie moléculaire moderne telle que nous la connaissons aujourd'hui et a valu à François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod le prix Nobel de médecine en 1965. Depuis de nombreux autres types de molécules d'ARN ont été découvertes. Outre les ARN ribosomiaux et de transfert (ARNr et ARNt), des ARN non-codant eux aussi essentiels à la traduction des protéines à partir de l'ARNm, nous pouvons ajouter à cette liste de nombreux ARN: les ARN nucléaires de grande taille, les petits ARN nucléaires (ARNsn), les petits ARN nucléolaires (snoARN), les micro-ARN (miR), les aptamers, le riboswitchs, les ARN antisens, les ribozymes, etc. Contrairement à l'ADN qui grâce à sa stabilité a été choisi comme le support de l'information génétique, l'ARN est à la fois « génome et enzymes », c'est-à-dire à la fois dépositaire d'information génétique comme l'ADN mais aussi au travers de sa structure en trois dimensions capable d'effectuer une activité enzymatique comme l'a si bien introduit Eric Westhof. Plusieurs aspects fondamentaux des fonctions de l'ARN et de son extraordinaire potentiel biotechnologique ont été abordés durant la journée, mais aussi la crainte et l'espoir qu'il inspire pour le grand public.

Béatrice Clouet d'Orval (équipe RNAR-CHAEA, CBI, MCD, UMR5077 CNRS-Université de Toulouse) a ouvert la journée par une conférence très fondamentale ayant pour but de nous sensibiliser au monde des archées, l'un des trois domaines du vivant probablement à l'origine des eucaryotes. Après une introduction sur le monde très diversifié des archées, l'exposé s'est orienté sur la régulation post-traductionnelle des gènes et en particulier sur le contrôle qualité des ARN gouverné par des activités ribonucléases. Bien qu'étudiées activement biochimiquement et structuralement, les fonctions précises de l'ARN exosome (possiblement impliqué à la fois dans la dégradation des ARN via son activité 3'-5' exo et dans l'ajout de ribonucléotides aux ARN néosynthétisés) restent encore à préciser. Le système archéen en particulier chez les Ther-

mococcales constitue un modèle intéressant pour comprendre comment fonctionne l'ARN exosome des eucaryotes. Sur la base d'analyse métagénomique, l'équipe de Béatrice Clouet d'Orval s'est illustrée dans ce domaine en caractérisant la aRNase J, une 5'-3'-exoribonucléase appartenant à la famille des RNases β -CASP et son réseau d'interactions directes avec l'ARN exosome, le ribosome et une ARN hélicase ASH-Ski2 établissant pour la première fois un lien entre le contrôle qualité des ARNm et leur traduction, même si les cibles ARN de cette ribonucléase restent à découvrir. L'étude de ces processus fonctionnels mosaïques permettent de mieux appréhender le métabolisme de l'ARN chez les archées et même au-delà chez les bactéries et les eucaryotes. Cet exposé a été suivi de celui d'Éric Westhof (équipe Architecture et Réactivité



de l'ARN, IBMC, CNRS-INSERM-Université de Strasbourg) qui nous a illustré les propriétés exceptionnelles de la molécule d'ARN dont la complexité structurale résiste encore aux méthodes de prédiction utilisant l'intelligence artificielle. Certaines caractéristiques chimiques sont cruciales pour comprendre la structure tridimensionnelle des ARN : Il nous a rappelé qu'il existait encore 2 autres zones d'interactions des nucléotides en plus des faces assurant l'appariement classique de Watson et Crick. Pour bien comprendre ces appariements, il faut tenir compte des formes tautomères majoritaires et des capacités d'échanges de protons. L'ARN est une molécule informationnelle et réactive grâce à la présence d'un hydroxyle en position 2' sur le ribose. En conséquence, il est à la fois « génome » et « enzyme ». L'ADN est considéré comme un dérivé de l'ARN, ayant perdu sa réactivité avec la perte de l'hydroxyle en 2' mais gagné en stabilité, garant de la conservation de l'information génétique. Il faut ajouter à ces paramètres les nombreuses modifications post-transcriptionnelles de l'ARN, qui ajoutent encore un degré de complexité aux structures qu'il peut adopter directement reliées aux nombreuses fonctions



Jalons de la découverte des petits ARN

En haut à gauche : 1870 ; plantes de pétunia présentant une duplication spontanée du gène CHS

En haut à droite : 1928 ; plante récupérant spontanément d'une infection virale

En bas à gauche : 1990 ; plantes de pétunia portant une copie du gène CHS sous forme de transgène

En bas à droite : 2000 ; plantes mutantes dépourvues de petits ARNs mourant d'une infection virale

H.V.

qu'on lui connaît. Au cours de sa présentation, Eric Westhof nous a introduit les bases structurales du décodage de l'ARN messager par la machinerie de traductionnelle impliquant en particulier un phénomène de reconnaissance de la troisième position du codon de l'ARN messager avec l'anti-codon de l'ARN de transfert (le « wobble »). Ainsi, l'ARN de transfert bénéficie des modifications en inosine, permettant des appariements non classiques et une traduction fidèle. Il semble que la modélisation de structures tridimensionnelles soit finalement plus difficile que celle des protéines, en particulier en raison du peu de structures cristallographiques disponibles. Il reste encore beaucoup de travail aux modélisateurs... **Maria Duca** (« Ciblage des acides nucléiques », ICN, UMR7272 CNRS et Université de Nice) a illustré la facette « cible thérapeutique » de l'ARN. Composé de simple et double brins, l'ARN présente une structure tridimensionnelle particulière et bien caractérisée qui peut être ciblée par des petites molécules de synthèse. Les micro-ARN (miR) non codants sont des petites séquences d'ARN responsables de la régulation de l'expression des gènes. Maria Duca nous a présenté son approche de chimiste pour développer des inhibiteurs de miR oncogène. Elle a choisi de cibler des précurseurs de miR avec des petites molécules qu'elle a conçue à partir de plusieurs motifs de liaison à l'ARN tels que nucléobase artificielle, acide aminé et aminoglycoside, capables d'engager des liaisons hydrogène avec les bases de l'ARN appariées ou non et d'agir de façon coopérative. Cela a conduit à des molécules prometteuses avec une activité inhibitrice de l'ordre du micromolaire. Cette approche a été appliquée, également avec succès, à la conception d'inhibiteurs d'interaction ARN/ARN destinés à réguler le système toxine (protéine)/anti-toxine (ARN) d'*Helicobacter pylori* au profit de l'effet antibactérien. **Kamal Azzaoui**, ancien doctorant de l'Université d'Orléans et co-fondateur de la startup *Saverna Therapeutics* (Allschwill, Suisse), a poursuivi sur ce même thème en nous illustrant la découverte de molécules ciblant des ARN par criblage de molécules fragments par Résonance Magnétique Nucléaire (FBS/RMN), une méthode rapide et à moindre coût déjà bien connue pour cibler les protéines. Pour générer de nouvelles molécules à partir de « touches fragments », plusieurs mé-

thodes basées sur des outils de la chimie informatique/apprentissage automatique sont utilisées et donnent des résultats spectaculaires. Des exemples de l'utilisation de ces techniques pour découvrir des molécules ciblant l'ARN ont été présentées : molécules antivirales ciblant l'ARN du SARS-CoV-2, antibactériennes ciblant un ARNr bactérien, antiparasitaires ciblant le miR-10 de *Shistosoma mansoni* et restaurant la capacité de l'hôte à reconnaître le parasite et des molécules modulant la réponse immunitaire en ciblant le miR-155 humain possiblement impliqué dans le Lupus. **Hervé Vaucheret** (Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB), Versailles), a ouvert la session de l'après-midi en nous présentant le monde très diversifié des petits ARN chez les plantes. Ces petits ARN interviennent lorsque le système RQC (contrôle qualité des ARNm), responsable de l'élimination des ARNm aberrants, est saturé par un excès de ces ARN aberrants d'origine exogène (lors d'une attaque virale ou de la forte expression d'un transgène) ou même endogène (forte expression d'éléments transposables ou de gènes dupliqués). Ces petits ARN sont impliqués tout d'abord dans des mécanismes de PTGS (extinction post-transcriptionnelle de gènes), où les ARNm cibles sont clivés, et éventuellement dans des mécanismes de TGS (extinction traductionnelle de gènes), où les gènes ciblés sont méthylés de façon *quasi* indélébile. De plus, ces petits ARN sont très mobiles et capables de diffuser aux cellules voisines et même, *via* le phloème, à l'ensemble de la plante, ce qui, par exemple, permettra à la plante de récupérer et se remettre d'une infection virale et même devenir immune à cette infection pour peu que la diffusion des petits ARN ait été plus rapide que celle du virus. **Jeanne Leblond Chain** (ARN : Régulation Naturelles et Artificielles (ARNA), Univ. Bordeaux, CNRS, INSERM, UMR 5320, U1212), a poursuivi la journée sur les aptamères qui sont des molécules synthétiques, ADN ou ARN monobrans ou des oligonucléotides modifiés, qui adoptent une structure tridimensionnelle qui leur permet d'interagir avec leurs cibles. Ils sont identifiés par une méthode appelée « évolution systématique de ligands par enrichissement exponentiel » (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX) à partir de grandes banques de séquences, par des cycles itératif de liaison avec

leurs cibles et d'amplification. Leur affinité élevée et leur spécificité sont des alternatives de choix aux anticorps. Ils ont été proposés comme agents thérapeutiques, agents d'imagerie ou d'adressage. La nature nucléotidique des aptamères offre des possibilités de programmer et de contrôler leur structure et leurs assemblages supra-moléculaires, ouvrant des applications dans les biomatériaux et l'administration de médicaments. Un seul aptamère est actuellement approuvé en utilisation clinique dans la dégénérescence maculaire de la rétine liée à l'âge, c'est le pegaptanid qui se lie au VEGF pour inhiber son action. Trois applications sont illustrées :

- L'amélioration par les aptamères de l'encapsulation de molécules actives dans des liposomes, avec comme molécules d'intérêt la doxorubicine et la tobramycine.
- Les aptamères comme réservoirs de médicaments, ce qui permet de relarguer progressivement le médicament, avec à nouveau la doxorubicine comme molécule modèle.
- Les aptamères multiples en assemblages supramoléculaires : un « nanotrain » formé de l'assemblage de jusqu'à 5 aptamères.

Les développements actuels se font sur l'amélioration des méthodes de sélection, sur les modifications chimiques et sur de nouvelles applications cliniques. **Stéphanie David** (EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours) a, quant à elle, illustré les moyens qu'elle met en œuvre pour vectoriser les siARN (small interfering RNA, séquences d'ARN courtes de 20 à 25 nucléotides) capables d'interférer avec la traduction d'ARN messagers cibles et ainsi conduire à la diminution de la synthèse de la protéine correspondante. Les siARN représentent un espoir important pour la prise en charge des cancers où l'expression de certaines protéines est dérégulée, en particulier les cancers ne surexprimant pas de marqueurs spécifiques permettant une thérapie ciblée, ou encore présentant une chimiorésistance. S. David s'intéresse plus particulièrement aux formes agressives du cancer du sein et développe des nanovecteurs injectables en intraveineuse permettant de protéger les siRNA de la dégradation enzymatique dans le sang tout en favorisant leur internalisation cellulaire et leur échappement endosomal, afin d'assurer une activité thérapeutique maximale.

Les nanovecteurs développés sont constitués de nanoparticules d'oxydes de fer fonctionnalisés avec des polymères spécifiques assurant l'encapsulation et la protection des siRNA, et de fragments d'anticorps pour une thérapie ciblée ou encore des peptides de fusion favorisant l'internalisation cellulaire. Après avoir testé ces stratégies et mis au point les méthodes d'évaluation avec une séquence inhibant la GFP, elle a pu démontrer *in vitro* l'efficacité des mêmes nanovecteurs véhiculant un siRNA ciblant la survivine, protéine anti-apoptotique surexprimée dans les cancers du sein triple négatifs. La suite des travaux, financés par l'INCa (projet MAGCOT) sera de mesurer l'intérêt de coupler cette approche avec une chimiothérapie ciblée par les mêmes nanovecteurs. **Chantal Pichon** (Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans) après une brève introduction sur l'émergence et le potentiel de l'ARNm comme vaccins pour lutter contre la pandémie COVID-19, a mis en évidence les perspectives prometteuses de l'utilisation de l'ARNm en tant que biomédicament dans divers contextes biologiques tels que l'immunothérapie, la médecine régénérative et l'édition des gènes. La conférencière a mis en exergue l'importance de proposer des formulations innovantes à partir de l'ARNm afin de franchir les diverses barrières biologiques, telles que les muqueuses, en vue de leur administration ciblée. Une approche novatrice visant à l'optimisation de ces ARNm en vue de la réduction de leurs coûts de production est exposée. Dans ce cadre, le projet européen Yscript (Yeast cell factory for mRNA bioproduction), constitué d'un consortium de huit partenaires européens, a bénéficié du soutien de la Commission Européenne à hauteur de 3.1 millions d'euros. La mission de ce consortium est de produire à grande échelle et à des coûts modérés des médicaments et vaccins à base d'ARNm en ayant recours à la

levure comme usine de production. **Véronique des Garets** (Institut d'Administration des Entreprises, Équipe VALLOREM, Université de Tours) a clôturé la journée par une approche sociétale de la thématique ARN/ARNm en apportant des éléments de réflexion, et des résultats d'études sur la question : ARN et ARNm, crainte ou espoir pour les français ? Son intervention s'articulait autour de trois points : quelles connaissances le public a sur les ARN, quelle est sa perception sur l'innovation et en particulier celle du vaccin à ARN et plus largement le rapport à la science des français. Le grand public a une connaissance très succincte et limitée (souvenirs scolaires) sur l'ARN et ses potentielles utilisations. Il en a résulté des doutes quant à son application dans un vaccin. Ceci explique en partie les hésitations des patients à se faire vacciner. Toutefois, une forte résistance n'a pas été observée car le bénéfice-risque était favorable à la vaccination. Pour améliorer la perception de l'ARN en tant qu'innovation, il faudrait la désancrer (désolidariser) du vaccin et pour cela les médecins et les professionnels de la santé ont un rôle très important en particulier en rétablissant la confiance du public dans la science. Pour résumer, la mise en avant de l'ARN lors du covid-19 en a brouillé la perception auprès du public, il conviendrait de communiquer plus largement sur les autres applications de l'ARN, par exemple dans le cadre des pathologies cancer ; de redonner un rôle et la parole aux professionnels de santé qui seront plus crédibles que les auteurs de fakenews (rumeurs-approximations-complotismes) ; de co-construire avec les patients (empowerment) en impliquant les associations. Pour faire évoluer le rapport biaisé des français à la science, l'ensemble des acteurs dont les chercheurs ont un rôle important de communication pour mettre en avant les progrès scientifiques et les innovations.

Biotechnocentre remercie l'ensemble des personnes ayant permis l'organisation de cette journée et, tout particulièrement, les conférencières et conférenciers qui ont accepté de l'animer. Pour celles et ceux intéressés par le thème et qui n'auraient pas pu se joindre à nous, vous pouvez retrouver les conférences sur Canal U à l'adresse: <https://www.canal-u.tv/chaines/btc>.

Cette journée **accessible gratuitement** a été rendue possible par un financement de la Région Centre-Val de Loire que nous remercions vivement.



C.A., E.M., G.P., C.D.S., A.D., D.T., B.C.

Retour des doctorants après une mobilité européenne supportée par Biotechnocentre

À l'occasion de son renouvellement pour un mandat de 4 ans (2019-2022), le RTR Biotechnocentre a proposé à la Région Centre-Val de Loire une nouvelle action ouverte vers l'Europe dédiée exclusivement aux doctorants de l'école doctorale SSBCV (ED549) et ayant pour but de favoriser l'émergence de projets européens. Il s'agissait de lancer un appel à projet annuel pour financer des mobilités de doctorants dans des laboratoires européens (thèses en cotutelle ou collaborations) pour des séjours courts (3 semaines). Bien que perturbée par la pandémie de la Covid-19, plusieurs de nos doctorant.e.s ont pu bénéficier de cette action dans le cadre de leur projet de thèse.

Ils nous racontent leur expérience :

De Star Wars aux voitures autonomes (Newcastle, Royaume Uni)

En enregistrant l'activité neuronale d'un criquet en présence du film Star Wars, les neuroéthologues Claire Rind et Peter Simmons (université de Newcastle) ont remarqué qu'un neurone était particulièrement actif lors des scènes où un vaisseau « volait » vers l'écran. Cette observation, couplée à des analyses supplémentaires, ont permis de caractériser une propriété clé de ce neurone : il réagit spécifiquement à l'arrivée imminente d'un objet en approche (un danger), comme un prédateur ou un obstacle avec lequel l'insecte s'apprête à rentrer en collision. C'est ce que l'on appelle un looming stimulus. On retrouve des neurones sélectifs au looming chez de nombreuses espèces, des insectes aux humains, qui évaluent le temps restant avant une collision en se basant sur la taille et la vitesse d'expansion de l'objet en approche. Chez le criquet, le neurone LGMD1 (entre autres) réagit au looming et sonne l'alerte. Plusieurs avantages expérimentaux font de ce neurone un mo-

dèle pour l'étude de la détection de collision et des calculs rapides, flexibles et précis effectués par les



Paul Cléménçon

Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte UMR 7261 CNRS/Université de Tours
Email : paul.clemencon@univ-tours.fr

neurones. Cela intéresse de près des scientifiques et ingénieur.e.s visant à comprendre suffisamment les circuits d'évasion pour les recréer dans des ordinateurs nouvelle génération. Les travaux sur le LGMD1, en plus de l'intérêt en biologie évolutive, ont conduit à l'implémentation d'algorithmes d'évitement de collision, qui intéressent plusieurs concepteurs automobiles (fabrication de voitures autonomes). Extraire et traiter des informations dans un monde contenant une large quantité de stimuli pour produire un unique comportement approprié, et ce en présence de contraintes énergétiques et temporelles, n'est pas une tâche aussi simple que l'on ne pourrait penser.

Grâce au soutien de Biotechnocentre, j'ai pu partir travailler dans le laboratoire du Dr. Claire

En résumé, je remercie vivement Biotechnocentre pour m'avoir donné l'opportunité de faire des rencontres, d'apprendre de nouvelles techniques et de voir le fonctionnement d'un laboratoire dans un autre pays. Mon expérience a été très enrichissante sur le plan professionnel et personnel, et j'encourage, si l'opportunité se présente, les doctorant.e.s à déposer leur candidature pour la mobilité européenne Biotechnocentre.

Extraction de la spiruline : comprendre les systèmes eutectiques avec des outils de prédiction des propriétés thermodynamiques (Aveiro, Portugal)

Le monde de la cosmétique s'intéresse depuis plusieurs décennies à l'utilisation de biomasses végétales ou encore microalgales pour la conception de produits de beauté avec des propriétés intéressantes issues de molécules bioactives. Chez la spiruline (*Arthrospira platensis*), les chlorophylles, les caroténoïdes ainsi que les acides gras libres possèdent entre autres des propriétés anti-inflammatoires et hydratantes [1]. Dans le cadre de ce projet ANR DERMIC, la spiruline est utilisée afin d'en extraire les métabolites d'intérêt à l'aide de solvants eutectiques profonds naturels (NaDES). Deux méthodes d'extraction sont définies au sein du laboratoire SIMBA pour valoriser de la biomasse fraîche de spiruline composée à 80% d'eau : en solide/liquide (SL) avec un NaDES apolaire ou polaire ; en solide/liquide/liquide (SLL) en utilisant simultanément un NaDES polaire et apolaire. Plusieurs problématiques se présentent toutefois :

i) est-il possible de prédire la sélectivité des NaDES par un outil in silico ? ; ii) l'obtention du point eutectique « vrai » est-il nécessaire pour une extraction optimale ? ; et, iii) quel est l'impact de l'eau contenue dans la biomasse sur le procédé ? Pour tenter de répondre à ces questions, des outils de prédiction des propriétés thermodynamiques tel que COSMO-RS (Conductor-like Screening Model for Real Solvents) sont utilisés afin de définir des NaDES sélectifs par rapport aux composés

Rind à Newcastle, où des travaux pionniers sur le système visuel de détection des collisions ont été réalisés. J'ai pu interagir avec des chercheur.e.s passionnés par la neuroéthologie des insectes, un domaine de recherche qui m'intéresse particulièrement. J'ai découvert (et parfois pratiqué) de nouvelles techniques très utilisées dans ce domaine, allant de l'électrophysiologie (enregistrement de l'activité des neurones), à la modélisation de réseaux de neurones, en passant par l'analyse de clichés de microscopie électronique dans un laboratoire avec l'expertise nécessaire. Le séjour m'a permis de me familiariser plus rapidement avec le système visuel des insectes et de pouvoir tester expérimentalement une hypothèse dans le cadre de mon projet de thèse.

d'intérêt et identifier les ratios eutectiques.

La collaboration avec l'équipe PATH (CICECO) au Portugal a permis d'approfondir l'analyse in silico avec notamment la simulation des coefficients d'activités et de partage pour évaluer la sélectivité des métabolites d'intérêts par rapport à 3 NaDES apolaires présélectionnés. Des simulations d'équilibres liquide/liquide (LLE) ont également été réalisés entre ces 3 NaDES en mélange avec l'eau ou un NaDES polaire pour évaluer les



Merve Yagmur

EA 7502 Synthèse et Isolement de Molécules Bioactives (SIMBA), EA 6299 Physico-Chimie des Matériaux et des Electrolytes pour l'Energie (PCM2E), Faculté de Pharmacie, Université de Tours.

Email : merve.yagmur@univ-tours.fr

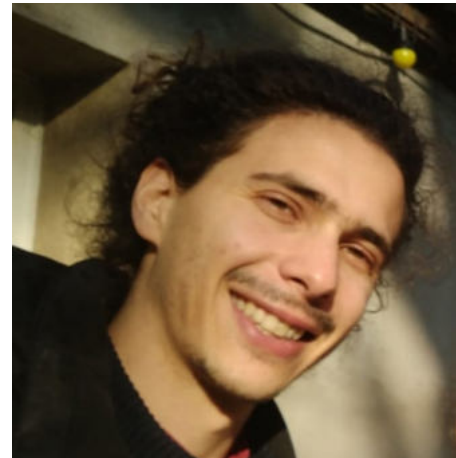
potentielles interactions (transfert...). Cette collaboration a ainsi permis la compréhension et la maîtrise de nouveaux outils et a ouvert des pers-

pectives intéressantes, notamment sur le choix des paramètres lors des étapes de simulation/montée en échelle.

En plus d'avoir renforcé mes connaissances sur le sujet, cette expérience m'a fait découvrir un nouveau laboratoire. Cela implique l'utilisation de nouveaux outils ainsi que des modes de fonctionnement qui peuvent être différents, tant dans l'utilisation d'appareils que dans la gestion du laboratoire. De plus, j'ai pu faire de nouvelles rencontres au sein du laboratoire et à l'extérieur et gagner en aisance en anglais, que j'ai pu pratiquer au quotidien pendant deux mois. Ce séjour m'a également permis de découvrir le Portugal et ses paysages, sa culture et sa gastronomie. Cette expérience a donc été très enrichissante, à la fois d'un point de vue professionnel et personnel. Je tiens donc à remercier sincèrement l'école doctorale et Biotechnocentre de m'avoir accordé cette opportunité.

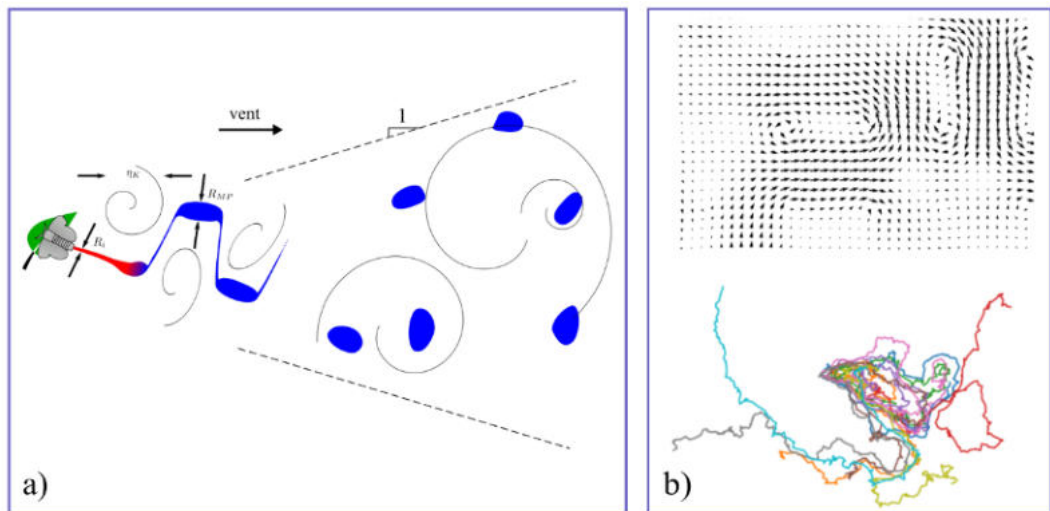
Décrire le couplage d'échelle dans le transport dans l'air de phéromones en interaction avec des aérosols (Trieste, Italie)

Les phéromones sexuelles sont essentielles pour rencontrer de partenaires et la reproduction chez les papillons. Ces molécules sont généralement peu volatiles et sont donc susceptibles de se déposer sur les micro-particules en suspension dans l'air, présentes en permanence, appelées aérosols. Dans ma thèse, nous avons étudié l'interaction physico-chimique des phéromones avec les aérosols. Cette interaction peut conduire à une forte réduction de la diffusion des phéromones. La diffusion conduit à une dilution de la concentration d'odeur au cours du temps au niveau des petites échelles. L'interaction des phéromones avec les aérosols peut donc avoir une forte influence sur leur transport à petite échelle et donc sur l'intensité des pics locaux de concentration en phéromones. Ces pics sont essentiels pour la perception du signal phéromonal par l'insecte en recherche lorsqu'il est loin du partenaire émetteur.



Ludovic Jami

Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte UMR 7261 CNRS/Université de Tours
 Email : jami.ludovic@gmail.com



Couplage des effets chaotique et diffusif dans le transport de phéromones interagissant avec des aérosols
 a) Les phéromones émises par le papillon sous forme de gaz (rouge) se déposent sur les aérosols (bleu) limitant leur diffusion dans la mesure où l'interaction des phéromones et des aérosols est significative. La dispersion turbulente, caractérisée par l'échelle de Kolmogorov η_K , déforme le filament émis en micro-patches (de taille R_{MF}) dont la concentration se maintient au cours du temps mais qui sont dispersés les uns par rapport aux autres par la turbulence.
 b) Simulation de la trajectoire de particules (en bas) à la fois entraînée par un champ vitesse chaotique (en haut) et soumise à la diffusion Brownienne.

Le transport des phéromones aux grandes échelles est quant à lui dominé par la dispersion turbulente aux propriétés chaotiques. Si l'on ne s'intéresse qu'aux grandes échelles, des modèles effectifs analytiques peuvent nous suffire pour décrire le transport d'odeur. Lors d'un premier séjour à Trieste à l'ICTP, auprès d'Antonio Celani, j'ai pu appliquer un tel modèle pour des phéromones en interactions avec les aérosols. Dans ce cas, le dépôt des phéromones sur les aérosols ne modifie pas le transport d'odeur. En effet les phéromones gazeuses et les aérosols sont transportés de la même façon par les remous de l'air.

Ces séjours, financés par l'ED SSBCV et Biotechnocentre, m'ont permis de découvrir de nouvelles méthodes et approches dans mes thématiques ainsi qu'une structure de recherche singulière de dimension internationale où l'on rencontre des chercheurs et chercheuses venus du monde entier.

Découverte de nouveaux outils de métabolomique pour l'exploration de la chimiodiversité de collections botaniques suisses et de plantes cultivées en Centre-Val de Loire (Fribourg, Allemagne)

Dans le cadre de ma thèse à l'ICOA UMR7311, portant sur la recherche de relation entre composition phytochimique et activité biologique pour la valorisation de plantes cultivées en Centre-Val de Loire, j'ai eu l'opportunité de réaliser une mobilité de trois mois à l'Université de Fribourg en Suisse.

L'équipe du COMMONS Lab, dirigée par Pierre-Marie Allard, a pour objectif le développement de solutions informatiques pour la recherche sur les produits naturels. Cela s'illustre par un de leur projet initié en collaboration avec Emmanuel Defossez : le « Digital Botanical Gardens Initiative (DBGI) ». L'ambition de ce projet est d'explorer la chimiodiversité des collections botaniques tout en identifiant des solutions innovantes pour la collecte, la gestion et le partage des informations numériques. Ce projet se traduit dans un premier temps par la caractérisation, par des approches de spectrométrie de masse, des collections des jardins botaniques de Fribourg et de Neuchâtel.

Trois genres botaniques Clematis, Lonicera et Euonymus, sont particulièrement cultivées à la fois en Suisse mais également en région Centre-Val de Loire à des fins ornementales. De plus, la littérature indique une large diversité de molécules aux potentiels anti-oxydant, anti-inflammatoire ou anti-âge permettant d'envisager de nombreuses voies de valorisation. Ainsi la collaboration a été initiée au travers de cette mobilité afin d'étudier la composition phytochimique de nombreux spécimens de plantes appartenant à ces trois genres.

Ainsi, durant trois mois, la récolte, l'extraction et l'analyse de 43 plantes ont pu être réalisées à Fribourg.

Au-delà de l'accès aux ressources végétales et des connaissances spécifiques à la métabolomique, cette mobilité m'a également permis d'appréhender l'utilisation d'outils collaboratifs, de travailler dans un laboratoire ancré dans l'Open Science et de m'intégrer dans une équipe de recherche à l'étranger. Toutes ces nouvelles compétences pourront ainsi être partagées au sein de mon équipe de recherche.

Pour pouvoir comprendre l'effet du dépôt des phéromones sur les aérosols sur l'ensemble des échelles en jeux, nous avons besoin de décrire le couplage qui s'opère aux échelles intermédiaires entre les petites et les grandes échelles (voir figure a). Ce couplage ne se prête pas à une description analytique directe. Lors d'un deuxième séjour à l'ICTP auprès d'A. Celani, nous avons mis en place des simulations numériques simplifiée nous permettant de rendre compte de ce couplage entre diffusion et dispersion chaotique aux échelles intermédiaires (figure b).

Le retraitement des données de spectrométrie de masse via des outils de métabolomique comme l'utilisation des réseaux moléculaires a pu être en grande partie initié sur le jeu de données. Un réseau moléculaire regroupant les données phytochimiques des 43 plantes a pu être généré et annoté à partir de différentes bases de données. Un script Python a également été produit afin de comparer les différentes annotations. L'objectif final étant de corréler l'annotation des réseaux moléculaires aux activités biologiques, des tests d'activités enzymatiques (collagénase, élastase, tyrosinase, cyclooxygénase-2 et xanthine oxydase), principalement orientés pour des applications en cosmétique seront réalisés prochainement à l'ICOA.



Audrey Le Cabec

*Institut de Chimie Organique et Analytique,
UMR 7311 CNRS/Université d'Orléans*

Email : audrey.le-cabec@univ-orleans.fr

Caractérisation métabolomique de cépages de vignes pour la sélection d'ingrédients naturels à potentiel cosmétique (Cracovie, Pologne)

Le séjour s'inscrivait dans le cadre de ma thèse débutée en Février 2021 au sein du Laboratoire de Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) de l'Université de Tours, dont le sujet est « Caractérisation métabolomique de cépages de vignes pour la sélection d'ingrédients naturels à visée cosmétique ». Ce séjour s'est déroulé du 24 octobre 2022 au 27 novembre 2022 au sein de l'école polytechnique de Cracovie dans la faculté de Technologie et d'Ingénierie Chimique, sous la supervision du Dr. Magdalena Malinowska, collaboratrice de BBV.

Le but de cet échange était d'évaluer les activités biologiques *in vitro* d'extraits de sarments de vigne produits au préalable au laboratoire BBV afin d'évaluer leur capacité d'inhibition enzymatique. Les enzymes ciblés étaient l'élastase, la hyaluronidase, la tyrosinase et la collagénase, enzymes présentes dans la peau, qui dès lors qu'elles sont activées, ciblent la dégradation / le vieillissement de la peau en agissant respectivement sur l'élastine, l'acide hyaluronique, la L-tyrosine (impliquée dans la production de mélanine et l'apparition de tâches de vieillesse) et les fibres de collagène. L'action de ces enzymes est déterminante dans le vieillissement prématuré de la peau. L'évaluation de ces activités *in vitro* mise en relation avec les résultats préalablement obtenus (métabolomique et capacités antioxydantes), permet de connaître le potentiel anti-âge d'un ingrédient naturel avant sa formulation finale. Ces résultats font l'objet d'un manuscrit en cours de rédaction pour Journal of Agricultural and Food Chemistry.

J'ai également pu évaluer la cytotoxicité des extraits de sarments sur épiderme reconstruit. Cette étape est importante dans le développement d'un ingrédient de soin de la peau car il permet de vérifier son innocuité.

En outre, le laboratoire d'accueil est spécialisé dans l'étude des formulations cosmétiques d'actifs

Mon séjour à Cracovie m'a non seulement permis d'acquérir de nouvelles compétences et de progresser dans mon travail de thèse, mais il m'a également donné l'occasion de travailler dans un laboratoire étranger, où j'ai été exposée à des méthodologies et des approches différentes. Le laboratoire et son personnel, en particulier Magdalena Malinowska, m'ont accueillie à bras ouverts, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du cadre de recherche. Ils m'ont fait découvrir la ville de Cracovie, sa riche culture et le remarquable patrimoine de cette région de Pologne, qui allie histoire ancienne et renouveau. Magdalena a joué un rôle important pour que je me sente chez moi à Cracovie, en me guidant et en m'aidant non seulement dans mon travail, mais aussi à naviguer dans la ville. Je suis très reconnaissante envers le Biotechnocentre de m'avoir donné cette opportunité de vivre et travailler à Cracovie me permettant d'élargir mes horizons, en m'exposant à des perspectives et à des approches diverses.

synthétiques ou d'origine naturelle, j'ai donc pu formuler une émulsion contenant un extrait de sarment de vigne dont les actifs sont encapsulés ainsi qu'une formulation témoin sans actifs. Ces émulsions ont subi des tests de stabilité et ont été évalués pour leurs capacités à améliorer l'hydratation, l'élasticité, la douceur, l'apparence des rides et la diminution des tâches pigmentaires, lors de mesures cutanées sur l'avant-bras avant et après 2 semaines d'utilisation.

Au cours de ce séjour et dans la continuité des travaux que je mène au laboratoire BBV, j'ai donc pu apprendre les différentes étapes nécessaires au développement d'un produit cosmétique naturel. Ces résultats font l'objet de posters présentés aux congrès Cosm'innov (24-25 mai Orléans, France), 24th Polish Conference of Chemical and Process Engineering (13-16 June, Szczecin, Poland) et 31st International Conference on Polyphenols ICP 2023 (3-6 Juillet, Nantes, France).



Manon Ferrier

EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tours

Email : manon.ferrier@univ-tours.fr

Propos recueillis par B.C.

Trois questions à Bilal Haider Abbasi, chercheur « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

I am Prof. Dr. Bilal Haider Abbasi, an accomplished researcher in the field of plant biotechnology. My work has significantly advanced the field of medicinal plant biotechnology by harnessing the potential of medicinal plants to drive novel drug discovery and development. I received two Le-Studium Research Fellowships with Professor Nathalie Giglioli-Guivarc'h at the Université de Tours in France for the academic years 2018–2019 and 2023. My extensive publication record, which includes 190 scholarly articles, demonstrates my dedication to advancing biotechnology. My dedication to advancing biotechnology is underscored by my extensive publication record, comprising 190 research articles. I have had the privilege of supervising 16 Ph.D. and 95 MPhil students, nurturing the

next generation of researchers. Additionally, I have successfully secured six research grants from prestigious national and international funding bodies. As a member of esteemed organizations such as the Asian Federation of Biotechnology, the Pakistan Academy of Sciences, and the Pakistan Biological Safety Association, I remain committed to advancing the field. My research is driven by the dual purpose of conserving medicinal plants and leveraging their potential for the betterment of society's health and overall well-being.

LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies

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

My research journey in the Center-Val de Loire region is a vital component of my project titled «Elicitation strategies to enhance biologically active ingredients in medicinally and cosmetically important plants.» As a participant in the esteemed Le-Studium Research Fellowship program at Université de Tours, a renowned institution revered for its excellence in biotechnology and plant sciences, my research is intricately focused on pioneering innovative methodologies. I am currently based in Biomolécule and Plant Biotechnology (BBV), headed by Professor Nathalie Giglioli-Guivarc'h, located at the University of Tours, France. BBV fo-

cuses on investigating Neprosin-like proteins in the Arabidopsis, selecting grape varieties for polyphenol-rich byproducts, yeast cell factories for enhanced vindoline production, plant in vitro technology, etc. This collaboration offers a unique opportunity to advance our understanding of biologically active compounds in plants.

My research is primarily centered on the optimization of plant elicitation processes, employing various techniques such as chemical elicitors, genetic modification, and manipulation of environmental factors. These methodologies are applied to enhance the bioactive content with care-



fully selected elite medicinal plant species. The significance of this research extends to vital industries like pharmaceuticals and cosmetics, as it aims to sustainably increase the yield of valuable bioactive compounds. Moreover, it aligns with the broader goal of conserving and sustainably utilizing medicinal plants. In recognition of the importance of international collaboration in advancing scientific knowledge, we have been

awarded the prestigious PERIDOT research grant, a highly competitive grant facilitated by Campus France and the Higher Education Commission of Pakistan. This grant not only fosters international research cooperation but also strengthens scientific relations between France and Pakistan. Dr. Christophe Hano from the University of Orleans is also an active member of our collaborative projects.

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

We plan to forge long-lasting scientific collaborations and partnerships with the Center-Val de Loire region, fostering mutual growth and knowledge exchange. The region boasts a vibrant scientific environment with world-class expertise in biotechnology and plant sciences, which were found to be extremely conducive to our collaborative research. With continuous cooperative research activities, resource sharing, and ongoing mentoring, the relationship with the host laboratory at Université de Tours is anticipated to flourish even after my fellowship. This durable relationship will facilitate the exchange of cutting-edge ideas, collaborative projects, and dissemination of our research findings, enriching our scientific communities and contributing positively to the global advancement of plant biotechnology and medicinal plant research.



Bilal Haider Abbasi

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies,

*Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV),
EA 2106 Université de Tours*

Propos recueillis par A.M.

« UMR Physiologie de la Reproduction & des Comportements » (PRC), INRAE / CNRS / Université de Tours / IFCE, Nouzilly



L'unité mixte de recherche (UMR) de Physiologie de la Reproduction & des Comportements est installée sur le site de Nouzilly et dépend du centre INRAE Val-de-Loire depuis la création du centre au milieu des années 1960. L'UMR est actuellement sous la tutelle de 4 entités : INRAE (Département Physiologie Animale et Systèmes d'Élevages) / CNRS (Institut National des Sciences Biologiques) / Université de Tours et IFCE (Institut Français du Cheval et de l'Équitation). L'unité compte environ 130 agents permanents et environ 220 personnes en incluant les doctorants, post-doctorants et personnels temporaires.

Le projet scientifique

Cette unité initialement uniquement dédiée à l'étude de la physiologie de la fonction de reproduction présente la singularité d'utiliser les espèces domestiques (petits ruminants, porcins, équins, oiseaux domestiques...) en plus des rongeurs comme modèles d'études. Au cours du temps ses missions ont évolué. En effet, la PRC a la double mission de faire progresser les connaissances scientifiques au niveau le plus fondamental et de répondre aux questions scientifiques soulevées par les enjeux sociétaux liés notamment aux différents acteurs socio-économiques des secteurs de la production animale. Cependant, certaines recherches finalisées se développent de plus en plus en réponse à des enjeux de santé humaine et animale ou en lien avec des questions environnementales (par exemple autour de l'évaluation de l'impact des perturbateurs endocriniens).

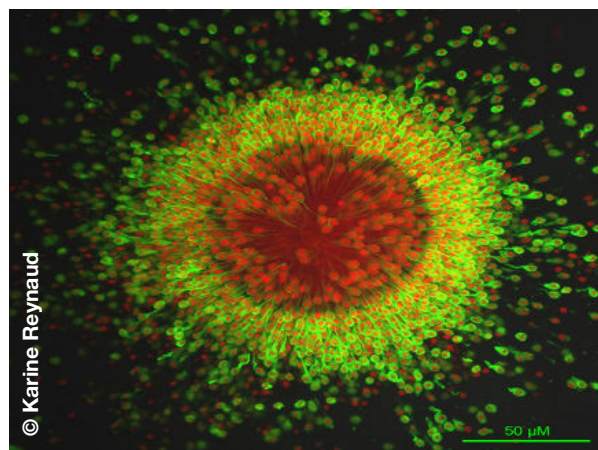
Les missions de l'UMR s'articulent autour de huit équipes dont l'activité se répartit entre trois grands champs disciplinaires :

1- La biologie du comportement et la neuroendocrinologie

Ce champ disciplinaire regroupe 4 équipes dont les recherches visent à identifier les bases sociales, cognitives, physiologiques et moléculaires des comportements ainsi que les mécanismes neuroendocriniens impliqués dans la régulation de la fonction de reproduction. Elles nécessitent une approche pluridisciplinaire combinant notamment l'éthologie, la psychologie expérimentale, la neuroendocrinologie, et l'imagerie. Les travaux réalisés fournissent des bases scientifiques au débat sociétal sur l'éthique et le bien-être des animaux d'élevage. Ils visent également à comprendre les mécanismes neuroendocriniens qui contrôlent la fonction reproductive afin d'évaluer l'efficacité de la reproduction et les capacités d'adaptation des animaux d'élevage, afin de promouvoir des systèmes d'élevage durables.

L'équipe CEB « **Cognition, éthologie, bien-être animal** » cherche à comprendre les capacités mentales des animaux domestiques d'élevage. En effet, nombre de ces animaux sont capables de développer des représentations mentales de leur environnement qu'ils peuvent manipuler et utiliser pour présenter des réponses comportementales adaptées à différentes situations.

L'équipe NECOS « **Neuroéthologie et cognition sociale** » explore la cognition sociale, notamment les capacités de perception, de communication et de prise de décision, ainsi que



Ovocyte de brebis

leurs bases neurobiologiques à différents âges et dans différents contextes environnementaux.

L'équipe INERC « **Intégration neuroendocrine de la reproduction et des comportements** » explore l'intégration neuroendocrine des facteurs environnementaux, en particulier les odeurs et les perturbateurs endocriniens, ainsi que les conséquences comportementales associées.

L'équipe NMR « **Neuroendocrinologie mo-**

léculaire de la reproduction » s'intéresse aux mécanismes photopériodiques et hypothalamiques contrôlant la reproduction saisonnière, et à leurs déterminants moléculaires en particulier au rôle des neuropeptides KISS1 et RFRP3. Ces recherches conduisent au développement d'alternatives aux traitements hormonaux en élevage (synchronisation, ovulation, etc.) par l'utilisation d'interactions sociales ou de solutions pharmacologiques.

2- La biologie des systèmes et la modélisation

*Elles constituent l'activité de l'équipe BIOS « **Biologie des systèmes de signalisation des GPCRs** » dont 5 membres sont également inclus dans l'équipe-projet MUSCA (INRAE, CNRS, INRIA) « **Multiscale population dynamics for physiological systems** ».*

Leurs travaux visent à comprendre, prédire et contrôler (par des approches pharmacologiques innovantes) les réseaux de signalisation induits par les récepteurs couplés aux protéines

G (GPCR) impliqués dans la reproduction et les interactions sociales. Ces travaux combinent biologie expérimentale, bioinformatique et modélisation mathématique.

3- La biologie de la reproduction

Ce champ disciplinaire regroupe l'activité de 3 équipes dont les recherches visent à comprendre les mécanismes biologiques qui régulent la production des gamètes et la fertilité pour décrypter le dialogue entre les cellules somatiques, les gamètes et l'embryon. Elles étudient également les différentes étapes qui précèdent l'implantation (différenciation et transport des cellules somatiques, des gamètes et de l'embryon). L'impact des signaux environnementaux et de l'état métabolique sur la reproduction est également considéré. La combinaison de ces approches permet une vision intégrée et comparative de ces événements, de leurs conséquences fonctionnelles sur la fertilité et du développement des phénotypes. Les travaux de ces 3 équipes visent à améliorer les performances reproductives dans les élevages et à contribuer à la conservation de la diversité génétique animale.



Conservation d'échantillons biologiques dans l'azote

L'équipe SENSOR « **Senseurs énergétiques et signalisation de la reproduction** » s'intéresse au rôle du métabolisme énergétique et de ses perturbations sur l'activité de l'ovaire et du testicule. L'objectif est de préserver la fertilité animale et humaine.

L'équipe BINGO « **Biologie intégrative des gonades** » a pour objectif de comprendre les mécanismes biologiques régulant la fonction gonadique chez les mammifères : gamétogenèse et production de gamètes adaptés à la fé-

condation et au développement.

L'équipe ICF « **Interactions cellulaires et fertilité** » explore les mécanismes de reproduction au sein de l'appareil reproducteur femelle. ICF s'intéresse à la physiologie de l'oviducte et étudie la régulation maternelle de la fécondation et du développement précoce face à un environnement changeant. L'équipe utilise et améliore les biotechnologies de la reproduction chez les espèces d'élevage.

Il est à noter que l'association privilégiée de la PRC avec les unités expérimentales (UEPAO « Physiologie Animale de l'Orfrasière » et UEPEAT « Pôle d'Expérimentation Avicole de Tours ») et hors site permet aux scientifiques d'accéder à de nombreux modèles animaux originaux, aussi bien chez



Relation mère jeune chez la jument

les espèces domestiques (bovins, petits ruminants, équins, volailles, etc.) que chez les espèces modèles (rats, souris). Le partenariat avec le Muséum National d'Histoire Naturelle permet d'étendre les applications aux espèces sauvages, et l'accueil de plusieurs membres du personnel du CHU rend possible les études sur des échantillons humains.

Pour mener à bien ces recherches, la PRC conduit des programmes de recherche via des financements de haut niveau. En particulier, notre UMR dirige actuellement un projet ERC starting grant autour des relations sociales et 2 projets de la fondation Bill & Melinda Gates sur la contraception non hormonale et le comportement des spermatozoïdes au sein du tractus reproducteur femelle. Elle conduit par ailleurs une dizaine de projets ANR et régionaux en plus d'une variété de contrats de recherche dont le financement est d'origine publique comme privée.

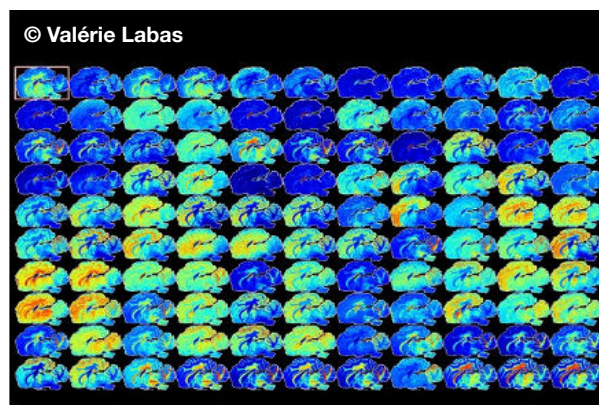
Appui technologique

L'UMR se caractérise également par la présence d'un fort support scientifique et technologique, structuré autour d'une plate-forme et de trois plateaux techniques qui apportent un soutien réactif et efficace aux équipes de recherche. Ils sont placés sous la responsabilité du personnel de l'unité et, pour trois d'entre eux, ils offrent des services scientifiques et une offre de collaborations et au-delà du périmètre local de la région Centre Val-de-Loire. Ces entités sont la plateforme PIXANIM (Phénotypage par Imagerie in/ex vivo de l'Animal à la Molécule) et les plateaux techniques PIC (plateau d'imagerie cellulaire), LPE (laboratoire de phénotypage endocrinologie) et ISLANDe (informatique scientifique locale et analyse de données).

1- PIXANIM (site web : <https://www6.val-de-loire.inrae.fr/pixanim>)

Il s'agit d'une plateforme dédiée au phénotypage d'animaux d'intérêt bio-agronomique. Elle s'appuie sur des outils d'investigation in vivo et/ou ex vivo combinant la chirurgie, l'imagerie et l'analyse moléculaire pour des explorations multi-échelle et multimodales. Elle est équipée pour l'utilisation d'animaux modèles de grande taille, notamment les mammifères et les oiseaux. Le parc instrumental comprend une IRM-3T, un scanner à rayons X (CT-scan), un Cellvizio, un système d'échographie 3D, un spectromètre de masse MALDITOF et un Orbitrap. Elle propose également des formations en expérimentation animale en collaboration avec l'Université de Tours. La plateforme est également sous la tutelle du CHU de Tours et de l'Université, permettant son utilisation dans le cadre de protocoles de recherche pré-clinique sur nos animaux modèles. Depuis 2021, PIXANIM a été intégré dans l'infrastructure de recherche nationale de recherche (IR) appelée Liph4Sas (Livestock Phenotyping for Sustainable AgroSystems). Cette IR est liée à 3 infrastructures européennes dirigées

par INRAE. La plateforme est également labélisée IBISA et infrastructure collective INRAE. Elle est certifiée ISO9001. Au-delà de son ouverture académique locale, nationale et internationale,



Analyse en spectrométrie de masse sur coupes histologiques de cerveau

la plateforme est au service d'une large communauté d'acteurs du secteur privé (Allice, Archimmed, Circle biomedical, DSM nutritional products, Evolution, Siemens...) qui représente plus du quart de son activité.

2- PIC (site web : <https://www6.tours.inrae.fr/pic>)

Ce dispositif rassemble tous les équipements qui permettent d'acquérir des images fluorescentes de très haute qualité et de générer des données moléculaires sur les objets observés. Il se compose d'un ensemble d'instruments très performants: deux microscopes confocaux qui permettent la mise en œuvre de techniques F

telles que FRET, FRAP, anisotropie de fluorescence, FCS et FCCS, un scanner de lames pour champ clair et fluorescence, une station dédiée à l'imagerie calcique et au FRET plein champ. PIC fournit également des logiciels (Imaris, Zen et Metafluor) et l'assistance technique associée pour l'analyse des images.

3- LPE (site web : <https://www6.tours.inrae.fr/plateforme-phenotypage-endocrinologie>)

Cette plateforme offre ses compétences scientifiques et techniques reconnues dans le domaine de la quantification des hormones de la reproduction et du comportement chez l'animal. Afin de répondre aux besoins des programmes de recherche sur la physiologie et la reproduction des mammifères, le laboratoire teste différentes hormones stéroïdiennes et peptidiques (progestérone, testostérone, cortisol, hormone lutéinisante, hormone folliculo-stimulante et ocytocine) sur différentes espèces et

développe des mesures dans différents fluides biologiques (plasma, milieux de culture, lait). LPE effectue des dosages d'hormones de reproduction, fait évoluer les méthodes de dosage et développe de nouveaux dosages pour la PRC et les scientifiques d'autres unités de l'INRAE ainsi que pour des instituts de recherche publics et des entreprises privées françaises ou étrangères (entre 20 et 40 % des prestations, selon les années).

4- ISLANDe (site web : <https://islande.hub.inrae.fr/>)

Cette plateforme a été créée en 2017 en regroupant des compétences en informatique, bio-informatique, modélisation et analyse de grandes bases de données. Compte tenu de l'importance croissante de la génération et du traitement de données à haut débit, nous avons créé une salle de serveurs pour héberger localement les ressources informatiques nécessaires à l'atteinte des objectifs des chercheurs. ISLANDe met en œuvre le stockage, le partage et la sécurisation des données scientifiques. Cela concerne particulièrement les données scientifiques générées localement telles que la spectrométrie de masse, l'IRM ou la microscopie, qui représentent actuellement 120 To. Plus généralement, ISLANDe vise à aider les scientifiques à sécuriser leurs données en utilisant les infrastructures de stockage de l'INRAE et d'initier des procédures FAIR. ISLANDe fournit et administre des ressources informatiques scientifiques et des logiciels. En plus de postes de travail ou serveurs dédiés (Deep learning, analyse de données de spectrométrie de masse), ISLANDe met à disposition un cluster de calcul local (financé par des fonds FEDER) avec 240 cœurs physiques associés à 2,3To de mémoire et une capacité de stockage performante de 180 To. Via Conda ou l'utilisation de conteneurs, ce cluster de calcul permet aux utilisateurs d'installer des applications ad hoc pour analyser leurs données telles

que les données NGS ou IRM. ISLANDe fournit également des services d'analyse de données du type RNASeq, méthylome, données comportementales, analyse d'images qui peuvent impliquer des analyses profondes et l'analyse statistique multi-échelle de données à grande échelle de différentes natures. Enfin, ISLANDe assiste les utilisateurs en les formant à l'utilisation d'outils de calcul ou d'analyse. Cette plateforme a été créée en 2017 en regroupant des compétences en informatique, bio-informatique, modélisation et analyse de grandes bases de données. Compte tenu de l'importance croissante de la génération et du traitement de données à haut débit, nous avons créé une salle de serveurs pour héberger localement les ressources informatiques nécessaires à l'atteinte des objectifs des chercheurs. ISLANDe met en œuvre le stockage, le partage et la sécurisation des données scientifiques. Cela concerne particulièrement les données scientifiques générées localement telles que la spectrométrie de masse, l'IRM ou la microscopie, qui représentent actuellement 120 To. Plus généralement, ISLANDe vise à aider les scientifiques à sécuriser leurs données en utilisant les infrastructures de stockage de l'INRAE et d'initier des procédures FAIR. ISLANDe fournit et administre des ressources informatiques scientifiques et des logiciels. En plus de postes de travail ou serveurs dédiés (Deep learning,

analyse de données de spectrométrie de masse), ISLANDe met à disposition un cluster de calcul local (financé par des fonds FEDER) avec 240 cœurs physiques associés à 2,3To de mémoire et une capacité de stockage performante de 180 To. Via Conda ou l'utilisation de conteneurs, ce cluster de calcul permet aux utilisateurs d'installer des applications ad hoc pour analyser leurs données telles que les données NGS ou IRM.

ISLANDe fournit également des services d'analyse de données du type RNASeq, méthylome, données comportementales, analyse d'images qui peuvent impliquer des analyses profondes et l'analyse statistique multi-échelle de données à grande échelle de différentes natures. Enfin, ISLANDe assiste les utilisateurs en les formant à l'utilisation d'outils de calcul ou d'analyse.

Insertion et collaborations

L'unité entretient un réseau riche et dense de collaborations académiques. Au niveau régional, l'unité participe à plusieurs réseaux : le réseau Ambition Recherche & Développement (ARD 2020 et ARD CVL) Biopharmaceutique, les pôles de compétitivité DREAM («Durabilité des ressources en eau associées aux milieux») et Vegepolys Valley (Plantes), le pôle de compétitivité réseaux de recherche thématiques MiDi (Environnements & Diversité) et Motivhealth (Innovation moléculaire et moléculaire et technologique pour la santé), les SFR FED 4226 (Neuroimagerie fonctionnelle) et FÉRI (Infectiologie), et le CaSciModOT, faisant elle-même partie du Réseau National des Systèmes Complexes (RNSC).

Au niveau national, la PRC participe aux Métaprogrammes (MP), qui sont des systèmes d'animation scientifique et de programmation de l'INRAE sur un nombre limité de sujets nécessitant des approches systémiques et interdisciplinaires pour répondre à nos défis scientifiques et sociétaux : MP METABIO (Développer l'agriculture biologique), DIGIT-BIO (Biologie numérique pour explorer et prédire le vivant) et MP SANBA (Santé et bien-être des animaux d'élevage). La PRC est impliquée dans différents réseaux INRAE ou CNRS (GDR) : Organoïdes, MassProt'INRAE, Reproduction, Modèles aviaires, GPCR, Imagerie par spectrométrie de masse, réseau EFOR... Enfin, la PRC est également membre du LabEx MABImprove autour des anticorps thérapeutiques et de la FHU Suport sur les greffes d'organes portée par le CHU de Tours.

Notre UMR développe également un grand nombre de partenariats avec différents partenaires socio-économiques au premier plan desquels se situent nombre d'acteurs des filières d'élevage ou de la médecine vétérinaire dans les espèces bovine, porcine, ovine, caprine, équine ou aviaire. Des relations sont également entretenues avec des acteurs du monde associatif dans le domaine de la protection de l'environnement ou du monde équestre en lien avec nos recherches conduites sur le modèle équin. Par ailleurs, les travaux conduits dans notre UMR ont conduit à la création de 3 entreprises innovantes en partie hébergées au sein de notre plateforme partenariale : Repropharm-Vet, Igyxos et MABSilico.

Enfin, l'UMR prend une part importante dans la formation des étudiants et des personnels de la recherche. Tout d'abord via l'accueil de différents enseignants chercheurs et hospitalo-universitaires qui assurent, notamment via le master biologie de la reproduction, un lien fort avec l'Université de Tours et le CHU. L'UMR développe ensuite un certain nombre de formations dans le domaine de la formation continue en lien avec sa grande expertise dans le domaine de l'expérimentation animale.



Contact : Matthieu KELLER

Directeur de la PRC
Centre INRAE Val de Loire
37380 Nouzilly

Email : matthieu.keller@inrae.fr

Site web : https://www6.val-de Loire.inrae.fr/physiologie_reproduction_comportements/



LSM900-Airyscan2 (Carl Zeiss) : un microscope confocal à balayage laser de dernière génération acquis récemment sur le plateau PIC de la PRC



La microscopie confocale est aujourd'hui une technologie d'imagerie essentielle pour les chercheurs, permettant de visualiser des structures en trois dimensions à une échelle très petite (0,2-10 μm). Par exemple pour les recherches en neuroscience, elle permet de visualiser les neurones et autres cellules du cerveau, ainsi que les différentes molécules qu'ils expriment. L'imagerie confocale facilite les observations qualitatives pour établir l'organisation tridimensionnelle des réseaux de neurones et les observations quantitatives pour visualiser, par exemple, les activations de protéines à l'échelle subcellulaire dans la cellule vivante.

L'UMR-PRC mène des recherches fondamentales et appliquées en physiologie de la reproduction et du comportement des animaux d'élevage. Ces recherches impliquent de nombreuses expériences d'acquisition d'images en microscopie photonique au sein du Plateau d'Imagerie Cellulaire de l'unité (PIC). L'enjeu scientifique est de visualiser et comprendre les fonctionnements moléculaires, cellulaires et tissulaires, dans leur contexte le plus physiologique possible et en 3 dimensions, afin de progresser dans la compréhension des fonctions de reproduction et des comportements émotionnels, sociaux et sexuels.

Dans le domaine très dynamique de la microscopie photonique, des avancées décisives très récentes ont permis de lever les verrous technologiques limitant les capacités de résolution et de sensibilité des microscopes confocaux à balayage laser conventionnels. Plusieurs projets récents menés dans l'unité s'intéressent aux objets intracellulaires (membranes, vésicules endosomales, noyau, RE...) qui néces-

sitent des acquisitions d'images à grande vitesse et/ou avec une forte résolution. Par exemple, des études ont pour objet des récepteurs membranaires impliqués dans le contrôle de la reproduction, certains sont internalisés dans des structures endosomales atypiques appelées very early endosomes. Ces derniers sont caractérisés par leur petite taille (de 50 à 400 nm), leur grande dynamique et mobilité. Les récep-

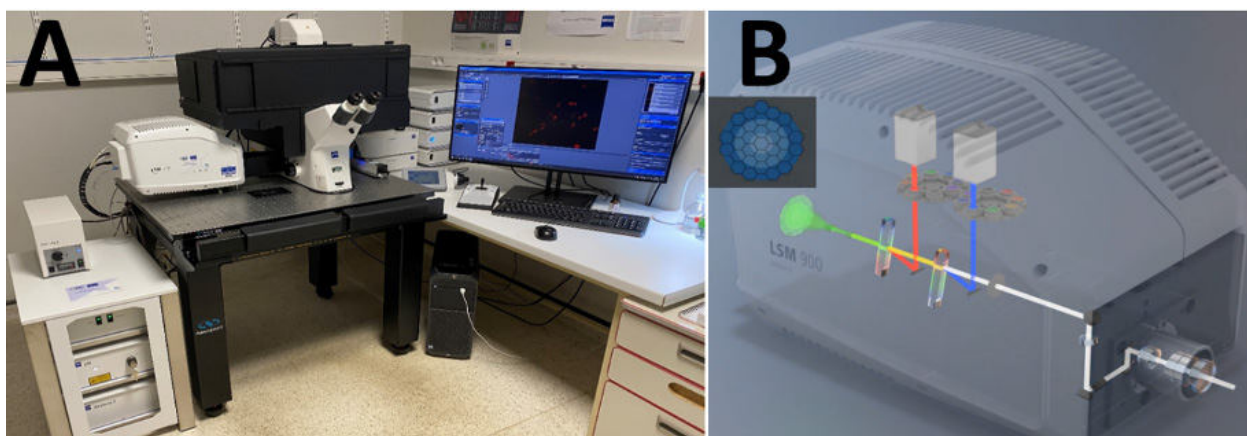


Figure 1 : **A** / Microscope confocal LSM900-Airyscan2. **B** / Détail de la tête confocale avec deux détecteurs GaSP et un détecteur Airyscan

teurs sont rapidement redirigés vers la membrane plasmique à partir de ces endosomes, en quelques secondes à quelques minutes, via la formation de tubules dont le diamètre est inférieur à 200 nm.

Les projets menés dans l'unité impliquent également l'utilisation de faibles niveaux d'expression de protéines fluorescentes afin d'éviter les biais induits par la surexpression de protéines dans des cellules ou des tissus en culture. Les échantillons, comme les neurones en culture, sont très sensibles à la photo-toxicité et ne pouvaient pas être imagés en cinétique avec l'ancien microscope confocal. Différentes stratégies expérimentales impliquent des fluorophores fragiles potentiellement dégradés par le photo-blanchiment. Enfin, plusieurs travaux s'appuient sur des organoïdes ou des tissus transparents dont l'épaisseur nécessite des optiques dédiées.

Toutes ces contraintes récentes ont nécessité l'évolution de notre équipement pour une meilleure résolution, une grande sensibilité et une vitesse d'acquisition élevée, ce qui n'est pas possible avec la microscopie confocale à balayage laser conventionnelle. En conséquence, grâce au financement de notre unité et à un cofinancement de la région Centre-Val de Loire dans le cadre de l'Appel à Projet d'Initiative Académique (CPER N°21.08.32.38), PIC a réalisé la jouvence de son ancien microscope confocal LSM700 pour le faire évoluer vers un modèle de dernière génération, le LSM900

Airyscan_2 SR-4Y de Carl Zeiss (**Figure 1A**).

Le nouvel appareil dont nous disposons est équipé de quatre lasers diodes à 405, 488, 561 et 640 nm pour l'excitation des fluorophores les plus couramment utilisés qui émettent dans le domaine visible. En plus des objectifs classiques, nous avons également acquis des objectifs à grande distance de travail, jusqu'à 1,8 mm, pour pouvoir imager des échantillons épais tels que des tissus transparents (**Figure 2**) ou des organoïdes. Ce microscope est associé à une enceinte thermostatée opaque et à un dispositif de contrôle de la température et du CO₂, ce qui permet la culture de l'échantillon sous le microscope. Il dispose d'une caméra de microscope CMOS de 5 mégapixels pour naviguer sur les échantillons à l'aide d'images en fluorescence plein champ. Les acquisitions en mode confocal exploitent deux détecteurs de type GASP ainsi qu'un détecteur Airyscan-2 (**Figure 1B**). Ce dernier est en fait composé d'un réseau de 32 détecteurs disposés de manière concentrique qui captent davantage de photons. Il produit donc 32 images brutes qui, une fois traitées par réaffectation de pixels, génèrent une image avec une résolution accrue (**Figure 3**) jusqu'à 140 nm pour le plan xy et 350 nm suivant l'axe z. Cette fonctionnalité est indispensable pour les expériences nécessitant des acquisitions d'images à haute résolution qui ne pouvaient être réalisées avec un microscope confocal conventionnel dont les limites de résolution sont de l'ordre de 250 nm en xy et 700 nm en z. Les deux autres

avantages de ce détecteur Airyscan sont la possibilité de réaliser des acquisitions avec une vitesse élevée, jusqu'à 20 images par seconde pour 512x512 pixels, ainsi qu'un rapport signal sur bruit amélioré. Pour réaliser des acquisitions rapides de piles d'images destinées à la visualisation tridimensionnelle, la platine motorisée contient un piezo qui permet de mobiliser instantanément l'échantillon verticalement jusqu'à 500 µm. De plus, une station informatique de traitement direct dotée d'une carte GPU (RXT A5000, 24 Go) est couplée au système, ce qui permet de traiter les images Airyscan en temps réel et de générer des images de haute réso-

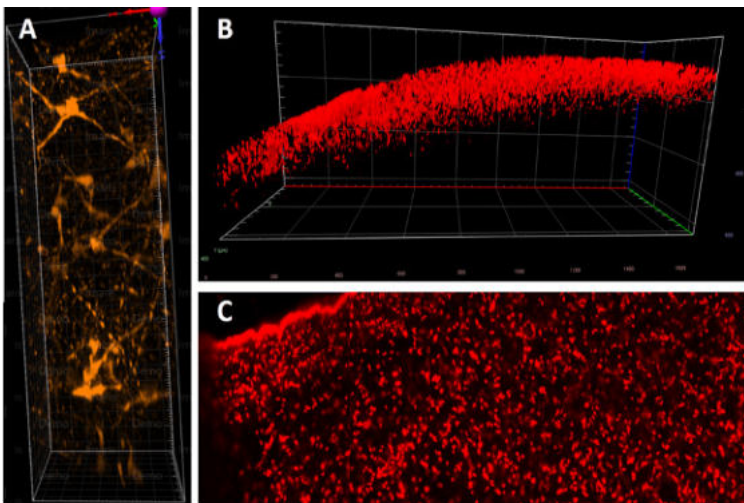


Figure 2 : Neurones de la substance grise périaqueducule (PAG). **A** / Immunofluorescence de la Tyrosine Hydroxylase, échantillon d'épaisseur 500 µm. **B et C** / Mosaique de 1,6 x 0,6 mm. Marquage des noyaux au Sytox. **B** : Vue en 3D. **C** : Vue d'un plan d'épaisseur 1.2 µm

lution par réaffectation des pixels. En complément, nous avons acquis une solution logicielle de déconvolution dédiée à l'Airyscan (Airyscan Joint Deconvolution) qui permet le traitement de piles d'images pour obtenir une résolution finale de l'ordre de 100 nm en xy. Notre dispositif a tous les équipements qui permettent de mettre en œuvre des « F-technics » telles que le FRAP (recouvrement de fluorescence après photoblanchiment), la photoactivation, le décaage de molécules dans une zone cellulaire spécifique, la photoconversion ou encore le FRET (résonance de fluorescence par transfert d'énergie) qui sont dédiées à l'étude de phénomènes à l'échelle moléculaire dans la cellule vivante. Il convient de souligner que cette acquisition s'inscrit dans une démarche de renouvellement durable en faveur de la performance de nos équipements de microscopie. En effet, cette mise à niveau nous permet de réutiliser plusieurs composants essentiels de notre ancien microscope confocal LSM700 pour le transformer en un microscope confocal de dernière génération.

Celui-ci offre une possibilité inédite d'acquérir rapidement des images en haute résolution et

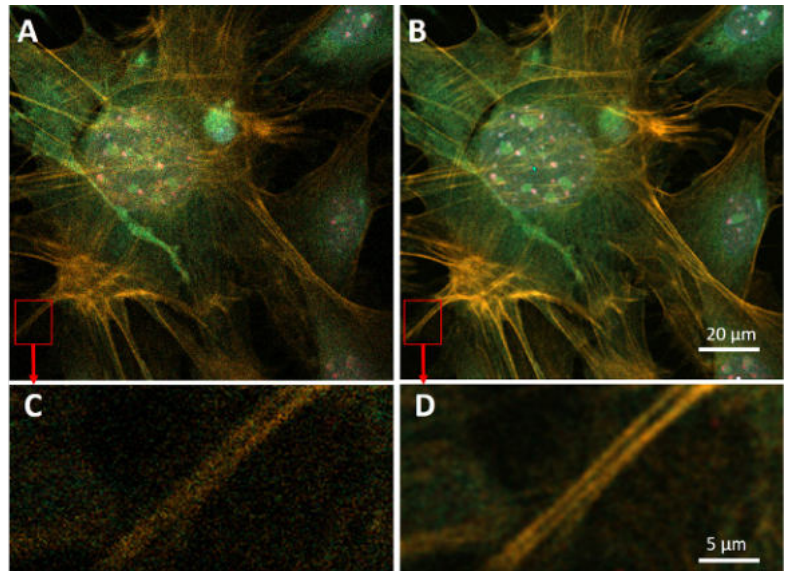


Figure 3 : Fibroblastes bovin, Immunomarquage des Histones H3S10P en vert, de la protéine HP1 beta (Heterochromatin Protein 1 beta) en rouge. Marquage de l'ADN en Bleu (Dapi) et de l'actine en orange (rhodamine phalloidine). **A et C :** Acquisition en mode confocal. **B et D :** Acquisition en mode Airyscan.

avec une grande sensibilité. Il vient compléter les équipements de PIC dédiés à l'acquisition d'images de microscopie, tels que le microscope confocal spectral LSM780 et le scanner de lames Axioscan Z1. Les activités menées chez PIC sont soutenues par une équipe spécialisée en biophotonique qui forme et accompagne les utilisateurs sur ces technologies de pointe. L'ensemble de ces équipements est ouvert à la communauté scientifique académique et aux laboratoires privés.

Contact : Xavier CAYLA & PRC-PIC

PRC, Centre INRAE Val de Loire
37380 Nouzilly
Email : prc-pic@inrae.fr

PIC : Xavier Cayla, Marie-Claire Blache, Maryse Meurisse, Renaud Fleuret
<https://www6.tours.inrae.fr/pic/>

Un vaccin nasal contre la Covid-19 développé par Lovaltech pour enrayer la transmission du virus

Quel est l'intérêt d'une vaccination nasale ?

Malgré la baisse des décès et des hospitalisations liés à la Covid-19 depuis plusieurs mois, l'émergence du variant Eris, qui s'impose en Europe, États-Unis et Asie, fait craindre une dégradation de la situation sanitaire dans les prochaines semaines. Pour limiter l'intensité de cette future nouvelle vague due à la circulation de ce variant, la vaccination reste l'unique solution de prévention.

Les vaccins actuels contre la COVID-19 sont tous injectés par voie intramusculaire et ont pour objectif de protéger contre les formes graves de la maladie afin de prévenir les risques d'hospitalisations et de décès. Cependant, ces derniers se révèlent peu efficaces pour bloquer la transmission inter-individus et ne permettent

pas de briser le cercle des contaminations, favorable à l'apparition de variants, qui peuvent causer d'autres infections et transmissions même sur une population déjà ainsi vaccinée. De plus, ceux-ci nécessitent d'être régulièrement adaptés en fonction de l'évolution du virus car les vaccins de première génération n'assurent qu'une protection modérée contre les variants actuels et futurs.

Il est donc urgent de développer un vaccin capable non seulement de conférer une immunité protectrice quel que soit le variant SARS-CoV-2 mais également de freiner voire de stopper la transmission du virus afin de vaincre l'actuelle pandémie COVID-19.

Un premier vaccin pan-coronavirus par voie nasale

Un vaccin protéique à administration nasale contre la COVID-19 a été mis au point par l'équipe **BioMAP** de l'UMR Université de Tours-INRAE ISP 1282 en collaboration avec plusieurs autres équipes académiques et indus-

des individus infectés participant, ainsi, à la réduction de la circulation du virus et à l'apparition de nouveaux variants. De plus, de par sa conception innovante en termes de composition protéique vaccinale, ce vaccin a la capa-



trielles françaises. Il utilise un brevet déposé par l'université de Tours et INRAE.

Ce vaccin, composé d'une protéine de fusion multivalente unique en son genre, associée à des muco-excipients biocompatibles, a démontré en modèle pré-clinique sa capacité à induire non seulement une réponse immunitaire systémique mais également muqueuse notamment au niveau des voies respiratoires, porte d'entrée du virus. Cette réponse immunitaire protectrice permet de bloquer de manière très précoce la multiplication du virus et de : **1/** protéger l'individu des formes symptomatiques de la COVID-19 et **2/** stopper la contagiosité

citée unique d'induire une protection vis-à-vis des variants actuels et futurs.

Afin de porter ce vaccin innovant vers sa commercialisation, Lovaltech, biotech touran-



gelle labellisée Deeptech par BPI France, a été créée en janvier 2022 afin de prendre le relai de la recherche académique et de poursuivre le développement industriel du vaccin nasal (<https://lovaltechnology.com/>).

Ce vaccin s'appuie sur **3 innovations** : (1) **l'antigène** (cible du virus), (2) le **muco-excipient** (enveloppe muco-adhésive de l'antigène) et (3) le système de délivrance ou **spray nasal** (*cf schéma*).

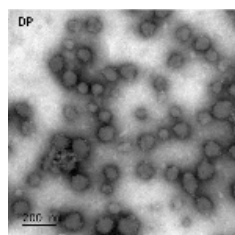
- **L'antigène**, cœur du vaccin, est constitué d'une **protéine de fusion** originale, conçue dans notre laboratoire, composée de la protéine **Spike** associée à la **Nucléoprotéine**. Cette stratégie permet à notre vaccin de maintenir son efficacité contre les différents variants car la nucléoprotéine, protéine *située à l'intérieur du virus, subit moins de pression de sélection que la protéine Spike et est, donc, très peu soumise à mutation.*

- Cette protéine de fusion est enveloppée dans des « **muco-excipients** », qui confèrent des propriétés originales d'adhésion et de rétention à la muqueuse nasale et permettent de maximiser la prise en charge du vaccin dans la muqueuse nasale.

- Dernier élément clé, un système de délivrance, ou **spray**, adapté à la déposition efficace de notre formulation dans la cavité nasale au niveau des sites inducteurs de la réponse immunitaire muqueuse.



Protéine de fusion



Muco-excipient

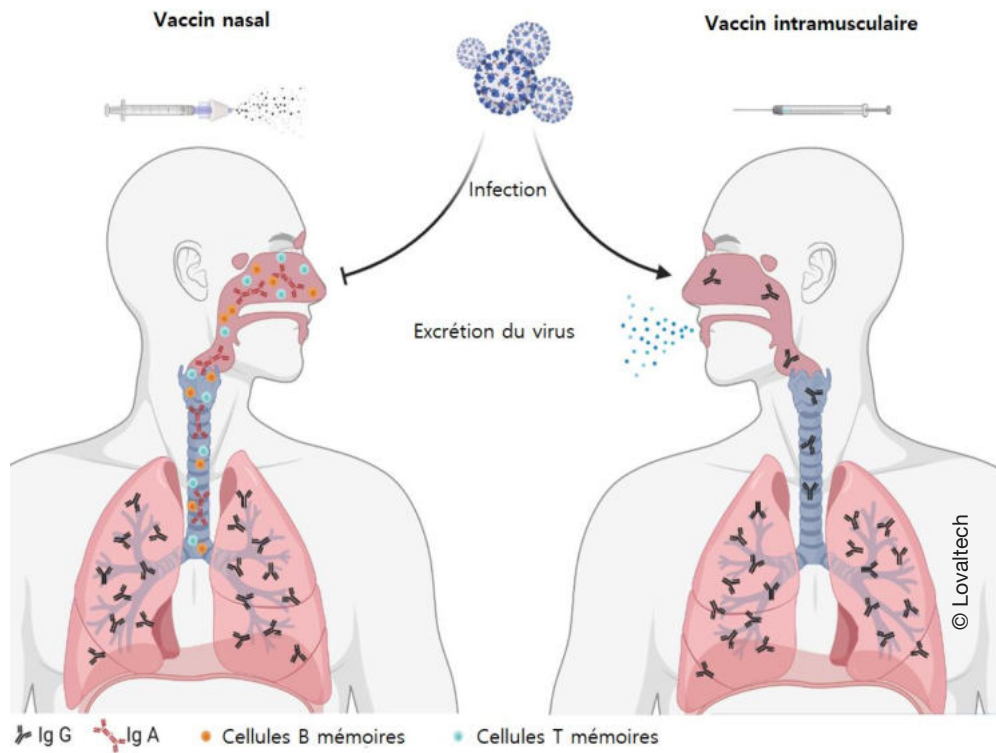


Système de délivrance
intra-nasale

La vaccination **muqueuse**, par voie intra-nasale, porte d'entrée du virus, permet d'induire une **réponse immunitaire systémique** mais également une réponse locale quasiment absente lors de la vaccination par voie classique (intramusculaire). Une **réponse immunitaire locale** a l'avantage de permettre de contrer le virus dès son entrée, bloquant ses possibilités de réplication et de dissémination dans notre organisme. Limiter la multiplication des virus dans notre organisme permet d'éviter les contaminations et ainsi la chaîne de transmission du virus.

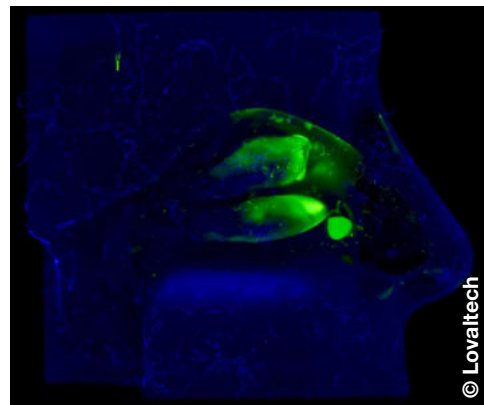
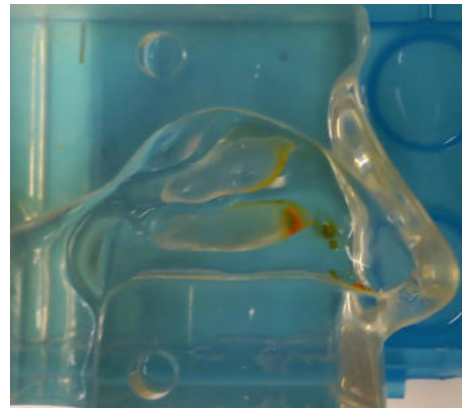
De plus, les cellules immunitaires localisées dans la muqueuse, lymphocytes T et B mémoires résidant au niveau du nez, de la bouche et des voies respiratoires supérieures, diffèrent de celles activées par la voie intramusculaire. La vaccination nasale permet d'activer ces cellules locales qui agissent comme des sentinelles au site de l'infection, notamment grâce à la production d'anticorps particuliers, les **IgA** (Immunoglobulines de type A). Ces IgA ne sont que très faiblement induites par voie intramusculaire qui permet principalement l'induction d'IgG (Immunoglobulines de type G) (*cf schéma*). Ainsi, les IgA sont plus représentées dans les muqueuses et ont, par leur nature, une capacité supérieure aux IgG à « capturer » les virus pour les neutraliser au site d'infection. Autre atout des IgA, elles sont plus « polyvalentes » que les IgG et conservent un certain niveau d'efficacité malgré les variations possibles du virus.

La vaccination muqueuse permettrait ainsi de prévenir les formes mêmes modérées de la maladie et de **bloquer la transmission inter-individus**, pour viser ce qu'on appelle l'immunité stérilisante.



Un système de spray adapté à la vaccination nasale

Pour délivrer une formulation vaccinale dans la cavité nasale, il est nécessaire de développer un système de spray particulier, différent des sprays thérapeutiques à usage multiple et répété. En effet, celui-ci aura pour but de **délivrer une dose unique, très précise et de cibler le système immunitaire**



de la muqueuse nasale.

Dans ce cadre, Lovaltech a établi une collaboration de recherche et de développement avec la société **Aptar Pharma** (<https://www.aptar.com/products/pharmaceutical/nasal-vaccines/>). Bien qu'il soit impossible de tester ces systèmes de spray sur les modèles précliniques classiques (rongeurs) en raison de leurs cavités nasales trop étroites, nous avons pu évaluer leur efficacité par d'autres méthodes : *in vitro* et *in vivo*.

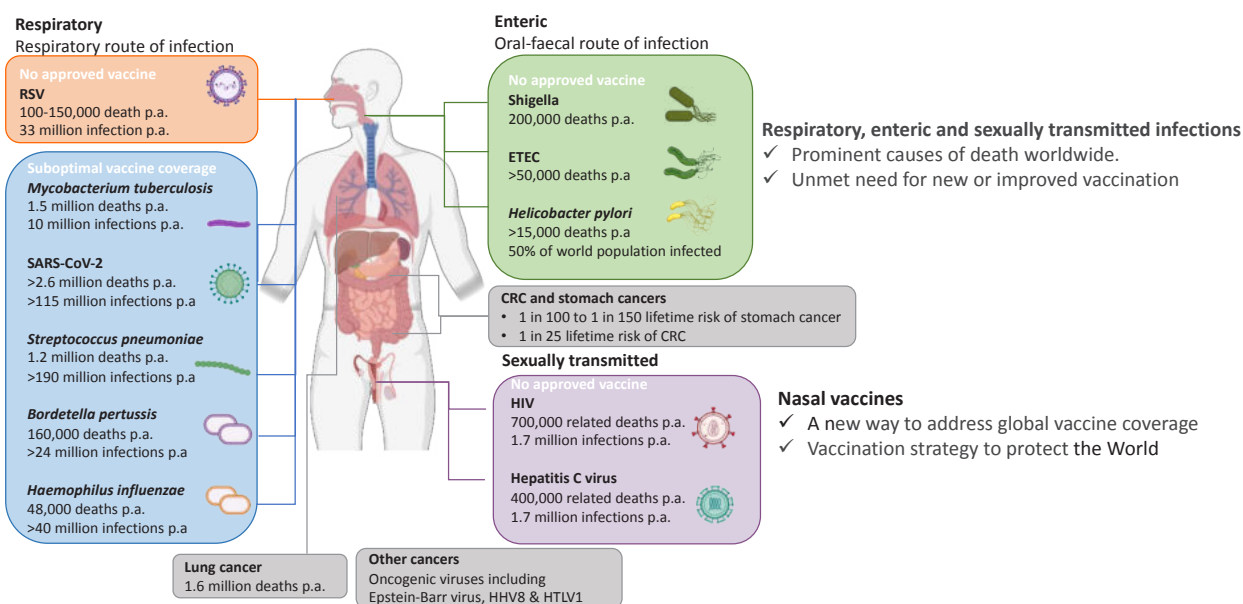
- *Essais in vitro sur nasal cast :*

Le principe est d'utiliser un modèle artificiel qui reproduit avec précision la cavité nasale humaine et permet d'évaluer, après ajout d'un colorant fluorescent, la déposition de la formulation vaccinale dans les différents compartiments. Ce modèle prédictif permet d'anticiper et d'ajuster le ciblage de notre formulation sur les zones clés du système immunitaire de la muqueuse nasale (cf schéma).

- *Essais in vivo sur modèle précliniques adaptés.*

Dans le cadre des tests réglementaires de toxicologie que nous avons réalisés sur le modèle lapin, animal de référence, nous avons pu valider l'efficacité de différents systèmes de spray nasal sur leur capacité à induire une bonne réponse vaccinale dans les muqueuses.

Lovaltech : une plateforme mucosale vaccinale adaptée aux maladies infectieuses... et pas que...



Les challenges des MIE et autres pathologies et le besoin de développer des vaccins efficaces

Lovaltech est une start-up créée en Janvier 2022 pour développer un vaccin nasal contre la Covid. Son objectif à terme est de développer des vaccins nasaux protéiques sous-unitaires en utilisant une plateforme vaccinale muqueuse innovante construite avec l'université de Tours et INRAE.

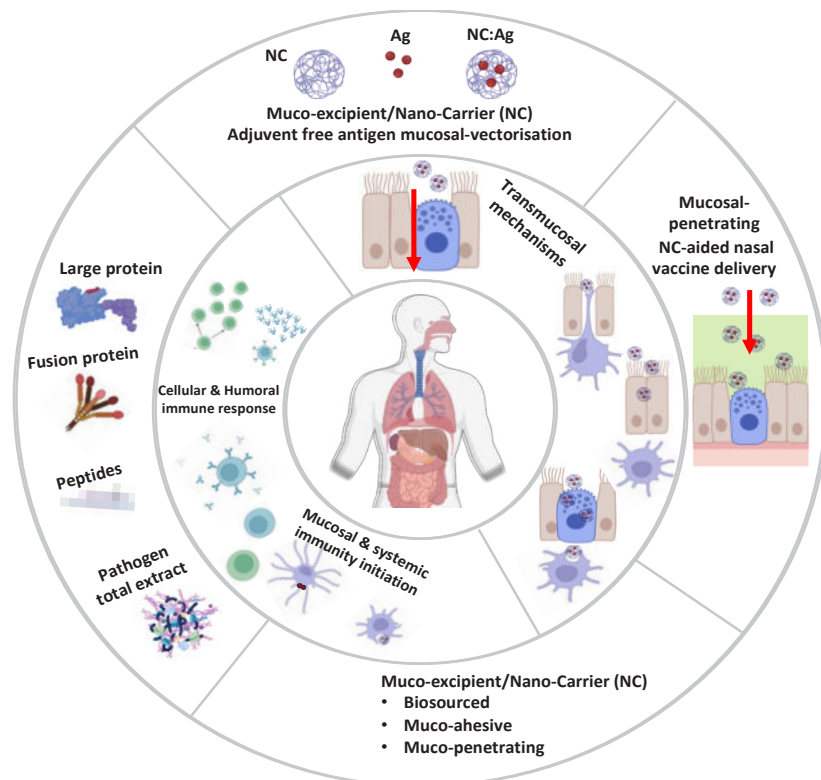
La valeur ajoutée des futurs vaccins réside dans leur capacité à induire un bouclier immunitaire muqueux contre les pathogènes, basé sur des anticorps neutralisants spécifiques (IgA). L'application peut s'étendre à de nombreux domaines thérapeutiques comme l'oncologie, les maladies infectieuses, l'allergie, etc.

Le premier vaccin Lovaltech contre la Covid-19 qui a été développé en partenariat avec l'équipe Biomap de l'UMR Université de Tours-INRAE ISP et l'UMR Université de Tours-Inserm MAVIVH, débutera ses phases cliniques 1 & 2 au premier semestre 2024.

Respiratory Infectious Diseases
RSV
Haemophilus influenzae

Vectorized Infectious Disease
Plasmodium falciparum

Mucosal cancers



La stratégie Lovaltech

Ces futurs vaccins apporteront 3 avantages principaux par rapport aux vaccins actuels :

- 1) Capacité à stopper la transmission interindividuelle des virus
- 2) Efficacité sur l'ensemble des variants & souches
- 3) Vaccin stable permettant une conservation à température positive et une logistique simplifiée

De plus, nos vaccins sont non invasifs (administration par voie nasale) et peuvent ainsi contribuer à augmenter le taux de vaccination dans le monde.



Contact : Mathieu EPARDAUD

Consultant scientifique et co-fondateur de Lovaltech

ISP, Eq 9, Centre INRAE Val de Loire
37380 Nouzilly

Email : mathieu.epardaud@inrae.fr

McSAF, de nouvelles technologies au service de la santé

McSAF est une société DeepTech basée à Tours, spécialisée dans le développement de technologies innovantes pour la modification chimique de protéines. Depuis sa création en 2015, McSAF a développé différentes technologies brevetées (appelées McSAF Inside®) permettant l'obtention d'ADCs (Antibody-Drug Conjugates) homogènes et stables à partir d'anticorps natifs. Le business model de McSAF est de pouvoir licencier ses outils technologiques à des industries pharmaceutiques, des biotech, des CDMO... McSAF propose également des services de collaboration de R&D et de prestations.

McSAF
Chemical Tools for BioConjugation & BioDrugs

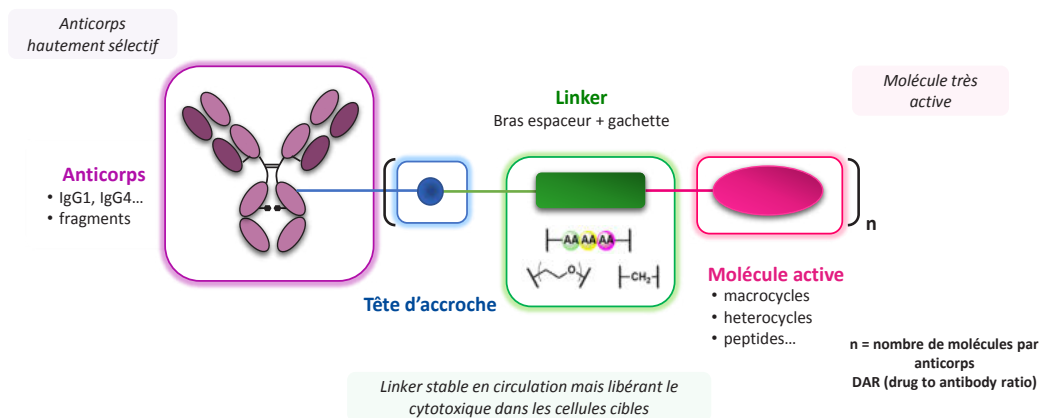


Figure 1. Schéma d'un ADC

Qu'est-ce qu'un ADC ?

Un ADC est un anticorps sur lequel une molécule active, souvent cytotoxique, est accrochée grâce à un lien chimique appelé linker (Figure 1). L'ADC est caractérisé par son Drug-to-Antibody Ratio (DAR) c'est-à-dire le nombre de molécules actives fixées sur la protéine. L'utilisation d'un ADC permet de vectoriser et circonscrire l'action de la molécule cytotoxique aux cellules cancéreuses qui expriment la cible antigénique du cargo protéique utilisé. Ainsi, l'effet pharmacologique souhaité ne sera observé que sur les cellules tumorales et non sur les cellules saines réduisant ainsi l'apparition d'effets secondaires connus dans le cadre de chimiothérapies classiques.

En effet, après injection i.v. de l'ADC, celui-ci se répartit dans l'ensemble de la circulation. Quand cet ADC rencontre sa cible antigénique, exprimée à la surface d'une cellule cancéreuse, il se lie à celle-ci et est internalisé. Différents mécanismes cellulaires conduisent à sa dégradation et à la libération de la molécule cytotoxique à l'intérieur de la cellule dont le mécanisme d'action entraînera la mort de la cellule ciblée (Figure 2).

Actuellement, il existe quatorze ADCs sur le marché, cependant ils contiennent des technologies d'accroche de première génération de type lysine ou maléimide. Ces technologies sont connues pour donner des ADCs hétérogènes en termes de Drug-to-Antibody Ratio (DAR), et peu stables. Dans ce contexte, McSAF a développé des nouveaux outils chimiques de bioconjugaison afin d'améliorer l'homogénéité et la stabilité des ADCs qui sont des points cruciaux pour l'efficacité de ces molécules.

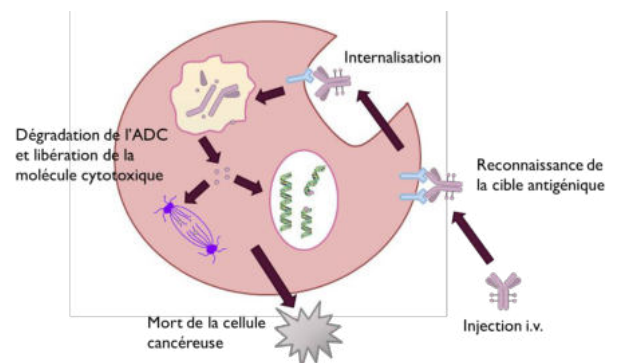


Figure 2. Mécanisme d'action d'un ADC par ciblage antigénique sur une cellule cancéreuse

L'expertise de McSAF

McSAF détient une expertise propre dans le domaine de la bioconjugaison ainsi que des technologies spécifiques à une nouvelle classe de molécules thérapeutiques répondant à un besoin de médecine personnalisée, les anticorps conjugués. La première technologie propriétaire est issue des travaux de l'équipe Innovation Moléculaire et Thérapeutique (IMT) de l'Université de Tours brevetée en 2013 (référence PCT/WO2015004400A1). Celle-ci concerne une approche originale de bioconjugaison via les ponts disulfures de la protéine. McSAF a obtenu une licence exclusive de ce brevet princeps auprès de l'Université de Tours en août 2016. McSAF a réalisé la preuve de concept de cette technologie en effectuant des montées en échelle et des évaluations *in vitro*, *in vivo* et de stabilité (plasmatique, de stockage, thermique...). La pertinence des résultats obtenus a conduit au rachat du brevet auprès de l'Université de Tours en février 2019. Ce brevet sur la technologie DAR 4 est délivré en France, aux USA, en Europe, en Chine, au Canada et au Japon.

Depuis sa création, McSAF a déployé une R&D interne forte dans le but de répondre aux besoins et aux exigences de ce domaine thérapeutique. Dans ce contexte, McSAF propose des outils technologiques qui ont conduit aux dépôts de 4 nouveaux brevets.

Les technologies McSAF Inside® permettent l'obtention rapide et efficace d'ADCs stables et homogènes à partir d'anticorps natifs, contrairement

aux technologies de première génération, notamment le maléimide pouvant subir des réactions de rétro-Michael (ce qui conduit à la perte de la molécule cytotoxique), ou des technologies plus récentes mais qui nécessitent la modification au préalable de la protéine. Toutes les technologies McSAF suivent le même procédé (Figure 3) :

- La réduction des ponts disulfures de la protéine
- l'accroche site-spécifique, par réaction nucléophile sur le linker-payload.

La versatilité de ces technologies permet de conjuguer tout type de protéine (ou fragments de protéine) possédant un pont disulfure à tout type de payload (molécules cytotoxiques, oligonucléotides, radionucléides, peptides...) avec un DAR contrôlé de 1, 2 ou 4.

La technologie DAR 4 a été prise en main par plusieurs CDMO mondialement reconnues dans la production d'ADCs. Via ce transfert technologique, les CDMO ont pu valider la bonne reproductibilité et la montée en échelle du procédé de bioconjugaison McSAF, et donc sa compatibilité avec l'échelle industrielle pour la production d'ADCs de façon simple, rapide et robuste. Le business model de McSAF se base sur la concession de licences de ses technologies propriétaires pour permettre la génération de molécules bio-better et first-in-class afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

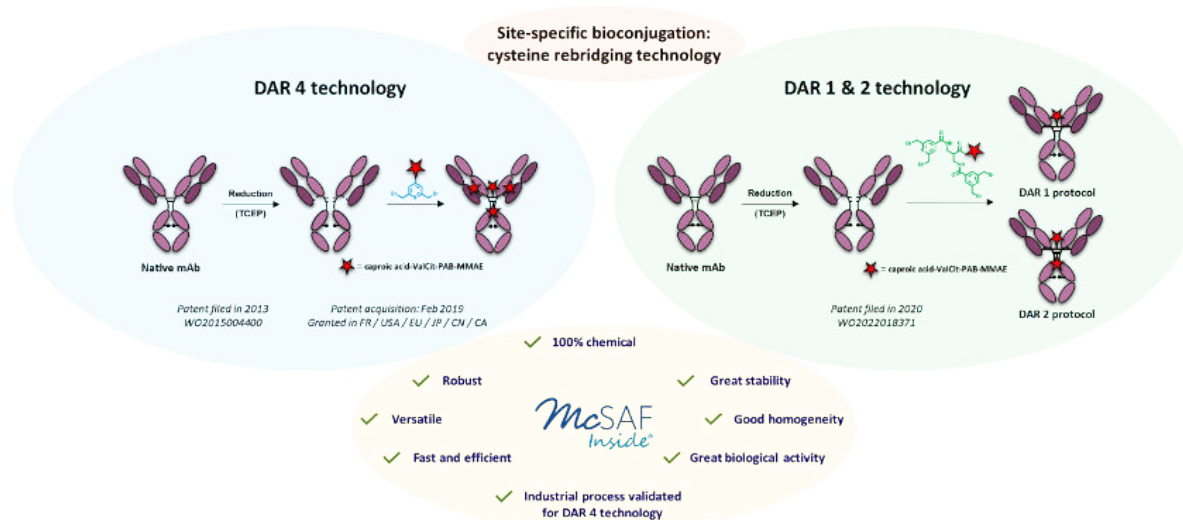


Figure 3. Technologies McSAF

La filiale McSAF Inside Oncology

Désireuse de pouvoir apporter de nouveaux traitements anticancéreux aux patients, McSAF a créé en février 2021, une filiale, McSAF Inside Oncology (MIO), dédiée au développement de produits thérapeutiques, notamment d'ADCs en oncologie, pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Elle bénéficie de l'accès à la technologie McSAF Inside DAR 4 (protégée par un brevet actuellement délivré en France, aux USA, en Europe, en Chine, au Canada et au Japon), garantissant une bonne homogénéité, la stabilité et la manufacturabilité des produits. Cette technologie est intégrée dans les trois produits protégés par des brevets propriétaires indépendants et composant le pipeline de MIO. La pertinence de ces produits a été démontrée chez le petit animal dans trois aires thérapeutiques :

- Dans le cancer du sein surexprimant la protéine HER2, le produit McSAF Inside Oncology a démontré une efficacité thérapeutique supérieure à celle de l'un des biomédicaments actuellement approuvés, Kadcyla®.
- Dans le lymphome de Hodgkin exprimant la protéine CD30, le produit McSAF Inside Oncology a démontré une meilleure stabilité et une efficacité thérapeutique très prometteuse comparé au traitement de référence approuvé, Adcetris®.
- Dans le Carcinome à Cellules de Merkel (CCM), le produit ADCITMER® ciblant la protéine CD56 a permis d'observer une régression tumorale complète dans un modèle murin de CCM. Ce dernier est un cancer de la peau rare et très agressif pour lequel 75% des patients sont en échec thérapeutique après 1 ou 2 lignes de traitement. L'ADC ADCITMER® a été obtenu grâce à la collaboration avec l'équipe Biologie des Infections à Polyomavirus (BIP), UMR – INRA 1282, de l'Université de Tours.

MIO s'est fixé pour objectif premier le développement de son produit chef de file, ADCITMER®. Les principaux jalons dans ce développement sont : l'obtention d'un lot pilote d'ADCITMER®, la conduite des études de toxicité réglementaires, l'obtention d'un lot GMP d'ADCITMER®, et la conduite de la première phase clinique chez l'homme (FIH) qui inclura des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel mais aussi des patients atteints d'un carcinome à petites cellules du poumon qui expriment également la cible CD56. Dans ce contexte, MIO est actuellement à la recherche de financements via une levée de fonds auprès d'investisseurs. MIO a pour ambition de passer des accords de co-développement, licence ou cession avec des partenaires reconnus dans la commercialisation de tels biomédicaments. Ce développement s'inscrit dans une volonté d'améliorer le service médical rendu aux patients atteints de ces deux pathologies.

Soutiens et partenaires

McSAF a obtenu via des collaborations universitaires des financements de projets régionaux (ARD 2020/biomédicaments, APR-IR, AMI-CVL) et nationaux (ANR) (Figure 4).



Figure 4. Liste des partenaires de McSAF.

McSAF tient à remercier ses Business Angels, la BPI et la Région Centre Val-De-Loire qui la soutiennent depuis sa création.

Contact : Audrey DESGRANGES, COO
 Email : contact@mcsaf.fr
 Tél. : 02.47.24.12.54
www.mcsaf.fr



Liste des startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire (Octobre 2023)

- **ABC TRANSFERT Tours** (créée en 2019)

Dirigée par Thierry Girard - Président – Directeur commercial et Marketing
30 Rue André Theuriet, 37000 Tours, France
+33 7 89 89 11 55
« Conception et développement de transfert aseptique »
<https://abctransfer.fr>

- **ACM Pharma** (créée en 1990)

Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga
30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde
Tél : 02 38 90 41 01
« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »
www.acmpharma.com

- **AdEchoTech** (créée en 2008)

Dirigée par Eric Lefebvre
Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce
Tél : 0820 20 50 66
« Télé-échographie robotisée »
www.adechotech.fr

- **Agro-Bio** (créée en 1975)

Dirigée par Michel Canton - Groupe Stago
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin
Tél : 02 38 64 83 50
« Immunotechnologie et anticorps »
www.agro-bio.fr

- **Bioeurope**

Président : Gérard Josset
aline.lorente@solabia.fr
Route d'Oulins, 28 260 Anet
Tél : 02 37 62 82 00
« Recherche et développement d'ingrédients actifs pour la cosmétique par biotechnologie (fermentation, enzymologie), extraction végétale, chimie fine. Développement de peptones (substrat azoté), d'actifs cosmétiques (extraction végétale, chimie, génie enzymatique, fermentation) ».
<http://www.solabia.fr/>

- **Artimmune** (créée en 2009)

Dirigée par Fabrice Trovero
Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans
Tél : 02 38 69 48 63
« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets pré-cliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »
www.artimmune.com

- **Axyntis Orgapharm**

Dirigée par David Simmonet
Filiale d'un groupe situé en France
25 rue du moulin de la canne 45300 Pithiviers
Chimie fine en France 460 salariés
Tél 02 38 06 20 00
<https://www.axyntis.com/fr>

- **Biocreation Cosmetic** (créée en 2008)

Dirigée par Carole Geraci
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou
Tél : 02 37 53 32 01
« Mises au point de formulations cosmétiques »
www.biocreation-cosmetic.fr

- **BRT** (créée en 2007)

Gérant : Franck Bruno
13 rue des livraindières, 28 100 Dreux
fbruno@club-internet.fr
Tél : 02 37 63 55 15
« Entreprise dont l'objectif est de faire produire à grande échelle par la luzerne des protéines spécifiques, dites « de choc thermique » (qui aident le système immunitaire à se défendre et protègent les autres protéines soumises à un stress), les extraire, les purifier et les commercialiser en vue d'une utilisation dans la production de médicaments. »

- **Cebiphar** (créée en 2008)

Dirigée par Éric Petat - Groupe Teranga
1 rue de la Bodinière, 37230 Fondettes
Tél : 02 47 42 48 48
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »
www.cebiphar.com

- **Chimex** (créée en 1996)

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

- **CHIESI SAS** (créée en 1999)

Site industriel dirigé par Franck Vilijni Filiale PROMEDICA,
ZI des gailletoux, 13 rue Mickael Faraday,
41 260 La Chaussée-Saint Victor
f.vilijn@chiesi.com
blois@chiesifrance.com
Tél. : 02 54 74 33 05
« Fabrication et exploitation commerciale de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Laboratoire spécialisé dans les produits de traitement des maladies respiratoires : spécialisée dans le packaging des formes sèches, liquides et aérosols et produit plus de sept millions d'unités par an dont environ 70% pour l'international »
<https://www.chiesi.fr/>

- **3 C FRANCE**

Directeur général : Serge Kronenberg
Zone industrielle, BP9, 18380 La Chapelle d'Angillon
commercial@3cfrance.com
« Biens d'équipement pour industries pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires ».
Tél : 02 48 81 66 66
<http://www.3c-france.com>

- **Delpharm Tours**

Directeur industriel : Pierre Panty
Rue Paul Langevin, La Baraudière, 37 170 Cambray-Les-Tours
contact.tours@delpharm.com
« Laboratoire pharmaceutique de sous-traitance, façonnier spécialisé dans les formes sèches (comprimés, gélules et poudres, les buvables et les injectables), conditionnement et contrôle à façon de médicaments ».
Tél : 02 47 48 43 00
<http://www.delpharm.com>

- **Dianael**

Dirigée par Philippe Bernard
31 bld Foch La Ferté Saint Aubin
Tél 08 92 97 61 73

- **ERBC**

Pharmacologie et Toxicologie
<https://www.erbc-group.com>

- **Euraxi Pharma** (créée en 1986)

Dirigée par Olivier Unger
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours
Tél : 02 47 74 30 30
« CRO : recherche clinique »
www.euraxi.fr

- **Eydo Pharma** (créée en 2011)

Présidente : Elisabeth Rossines
Village Entreprise B, allée des grandes bruyères,
41200 Romorantin
aromatechnologies@wanadoo.fr
Tél : 02 54 76 39 61
« Fabrication d'huiles essentielles à base de produits naturels »
<https://www.eydo.eu/fr/>

- **Glycodiag** (créée en 2005)

Dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1^{er} étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tél : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com

- **GreenPharma** (créée en 2000)

Dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 25 99 80
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »
www.greenpharma.com

- **Igyxos Biotherapeutics** (créée en 2017 à partir de Repropharm)

Pierre-Henry Longera, Chief Executive Officer
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tel : 02 47 42 79 35
« Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction Humaine »
www.igyxos.com

- **Kaerus Bioscience France** (créée en 2017)

Président : Alex Vagner
alex.vagner@kaerusbio.com
77 boulevard Alexandre Martin, 45 000 Orléans
Tél : 06 03 53 50 50
« Activité de recherche pour la lutte contre le syndrome de l'X fragile, maladie rare causant un fort retard mental »

- **Key-Obs** (créée en 2000)

Dirigée par Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero
Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 64 60 68
« Études précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »
www.key-obs.com

- **Kinnov Therapeutics**

Dirigée et créée en 2015 par Philippe Bernard
3 allée du titane, 45100 Orléans
www.kinnov-therapeutics.com

- **Kymeris Santé** (créée en 2017)

Dirigée par Richard Mc Crae
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours
« Recherche et développement dans les vaccins oncologiques »
<http://mabimprove.univ-tours.fr/fr/partenaire/kymeris-sante/>

- **Laboratoires ERIGER** (créée en 2019)

dirigé par Eric Buchy, DG, et Gérald Chomat, président
33 rue Augustin Fresnel, 37170 Chambray les Tours
Tél : +33 247 86 44 75
Vectorisation de molécules actives pour créer et développer la technologie PhytoVec®
<https://laboratoires-eriger.com/>

- **Laboratoires NAO** (créée en 2010)

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

- **Laboratoires TEANE** (créée en 2008)

dirigé par Agnès Ducrocq
111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet
Tél : 02 38 25 33 75
« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »
www.teane.com

- **Lovaltech** (créée en 2022)

Dirigée par Patrick Barillot
Mame, 49 Bd Preuilly, 37000 Tours
Lovaltech a été créée afin de mettre en place une plateforme technologique pour le développement de vaccins de nouvelle génération capables de protéger la population mondiale contre les maladies infectieuses, non ou mal couvertes par les vaccins actuels.
patrick.barillot@lovaltechnology.com
<https://lovaltechnology.com/>

- **MabSilico** (créée en 2017)

Dirigée par Vincent Puard
Le HQ, 1 Imp. du Palais, 37000 Tours
Société française de deeptech concevant et mettant en œuvre des solutions informatiques pour la découverte et le développement d'anticorps thérapeutiques et de biodrugs.
Vincent.puard@mabsilico.com
www.mabsilico.com

- **Martin Dow healthcare** (créée en 1995, antenne installée à Gien en 2015)

Directeur commercial : Philippe Alphonse
Fabrication de compléments alimentaires en sous-traitance à Gien (45)
<https://martindow.fr/pharmaceuticals/>

- **Melkin Pharmaceuticals**

Dirigée par Fabrice Trovero
13 av Buffon 45100Orléans, SAS créée en 2015
Tél 08 92 97 63 61
<http://www.melkin-pharma.com/>

- **Mc SAF** (créée en 2015)

Dirigée par Didier Massuart
Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours
Tél : 02 47 25 01 54
« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »
www.mcsaf.fr

- **Novaxia** (créée en 1996)

Dirigée par Brigitte Legrain
Siège : 6 rue des Champs Godin, 41220 St Laurent Nouan
Tél : 02 54 87 24 07
« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »
www.labo-novaxia.com

- **NucleoSyn** (créée en 2006)

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

- **Overseed** (créée en 2021)

Fondateur Hugues Pérrière
hugues@overseed.fr
AgreenLab'O d'Orléans
« R&D et commercialisation de cannabis thérapeutique en France et en Europe »
<https://www.overseed.fr/>

- **OXYSTRESS technologies** (créée en 2019)

Présidée par Samil Meziane
Siège : Allée Georges Charpak, 18100 Vierzon.
smeziane@ie-antioxydants.com
« Fabrication d'équipements d'irradiation médicale, d'équipements électromédicaux et électrothérapeutiques »

- **PSASS** (créée en 2016)

Dirigée par Frédéric ROS
1^{ère} société de service innovant dans le domaine des pathologies des troubles du sommeil.
Tél : 06 49 23 38 66
<https://psass.fr/>

- **RepropharmVet** (créée en 2017) à partir de Repropharm

Dirigée par Marie-Christine Maurel
Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »
www.repropharmvet.com

- **Ragt 2N** (créée en 2000)

22B Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy, 28150 Louville-La-Chenard.
« Stations de recherche en semences »
www.ragt-semences.com

- **SkyMab Biotherapeutics** (créée en 2019)

Présidente : Andrée Nguyen
aiphi.nguyen@yahoo.fr
8 rue Honoré de Balzac, 37 000 Tours
Tél : 06 58 90 26 78
« Recherche, conception, développement, production, et commercialisation d'anticorps à des fins thérapeutiques ou diagnostics de pathologies sévères non desservies par le marché »

- **Synerlab Développement** (repris en 2012)

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

- **Transderma systems** (créée en 2004)

Dirigée par Alain Boucaud
23 rue Jacques Monod 37200 Tours
Tél : 02 47 36 62 55 et 08 92 97 63 20
« Évaluation et validation de produits cosmétiques »
www.transderma.fr

- **UCIB**

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

Liste établie par P.L.-D. & B.C.

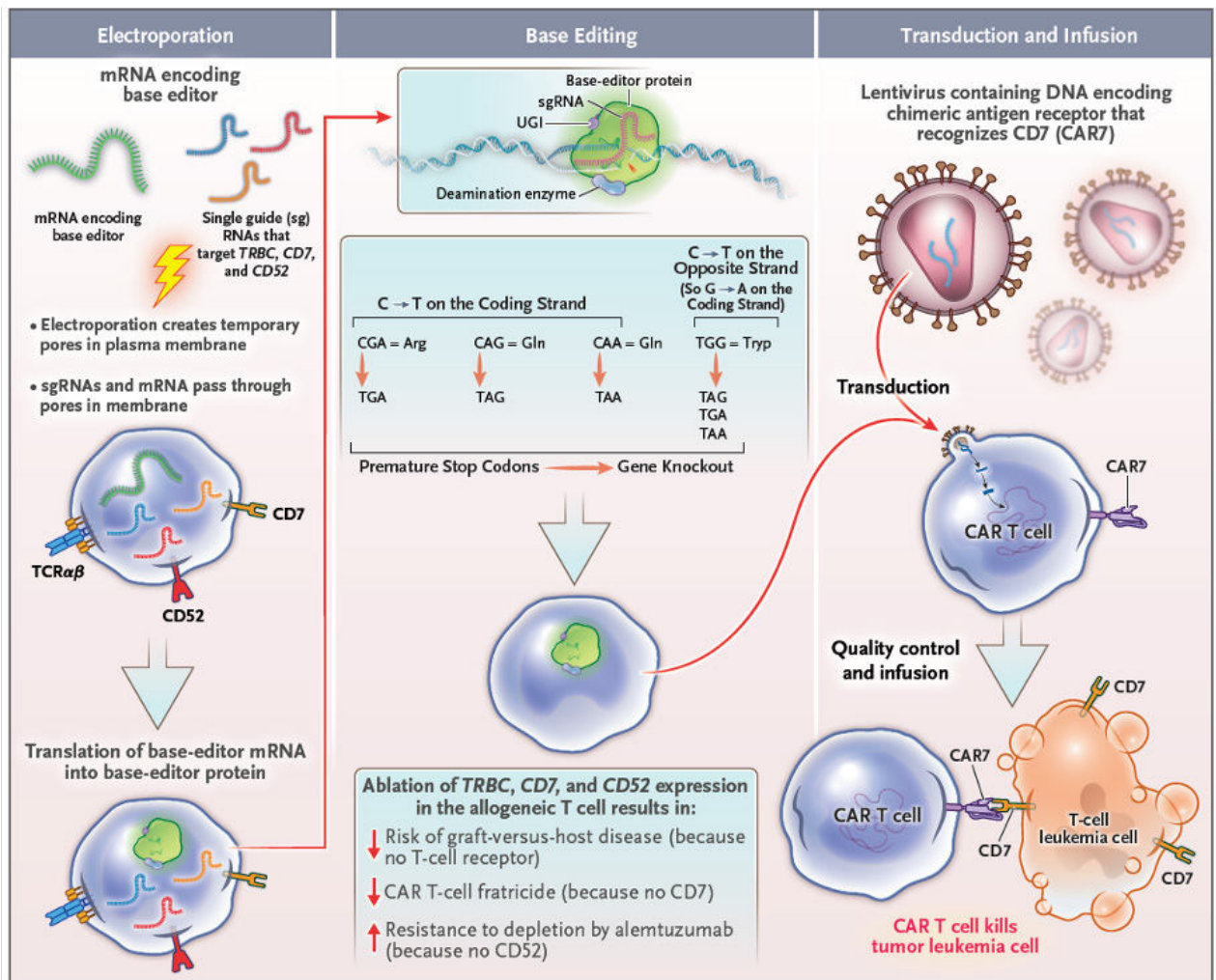
Un outil CRISPR ultra-précis fait l'objet d'essais cliniques aux États-Unis pour la première fois

Un successeur de haute précision à l'édition du génome CRISPR a franchi une étape importante : la technique, appelée « édition de base », est mise à l'épreuve aux États-Unis dans le cadre d'un essai clinique dans les traitements de la leucémie par les cellules CAR-T. L'essai teste des modifications du génome plus complexes que celles réalisées jusqu'à présent chez l'Homme pour améliorer la thérapie des cellules CAR-T, qui est déjà utilisée pour traiter divers cancers. Elle consiste généralement à prélever un échantillon des propres cellules T d'une personne et à les modifier pour qu'elles produisent des protéines ciblant le cancer, appelées récepteurs antigéniques chimériques (CAR), puis à réinjecter les cellules dans l'organisme. La

thérapie a permis de traiter certains types de leucémie, mais pas un cancer rare appelé « cancer des cellules T ».

Pour contourner ce problème, les chercheurs prélèvent des cellules T de donneurs sains et modifient sur trois à quatre sites leur génome pour réduire les risques de rejet des cellules du donneur par le système immunitaire du receveur, empêcher les cellules CAR-T de se détruire mutuellement, permettre aux cellules de survivre lorsque les participants sont traités avec un médicament anticancéreux susceptible de tuer les cellules T et à prolonger la durée d'activité des cellules modifiées.

(Voir schéma du principe ci-dessous).



Édition de bases des cellules T de donneurs pour cibler la leucémie à cellules T. L'édition de bases par désamination de la cytidine offre la possibilité d'une conversion C→T très ciblée et l'introduction de codons stop ou de la suppression de sites d'épissage pour perturber l'expression génétique sans provoquer de cassures double brin dans l'ADN. Les cellules T BE-CAR7 ont été générées à partir de lymphocytes de sang périphérique de donneurs sains par électroporation de trois ARNsg contre TRBC, CD7 et CD52 en combinaison avec l'ARNm codant pour BE3 dont le codon est optimisé. Ce processus a permis l'expression de CAR7 après transduction lentivirale sans fratricide ainsi que le ciblage spécifique des cellules leucémiques CD7+.

L'attrait de l'édition de bases réside dans sa spécificité et sa sécurité potentielle. La forme la plus courante d'édition du génome par CRISPR-Cas9 repose sur une enzyme appelée Cas9. À l'intérieur des cellules, Cas9 coupe les deux brins de la double hélice d'ADN à un endroit précis. Le mécanisme de réparation de l'ADN de la cellule répare ensuite la coupure, parfois en insérant ou en supprimant quelques lettres dans l'ADN, ou «bases». Ces erreurs de réparation désactivent souvent le gène, ce qui est pratique pour certaines applications d'édition de gènes. Mais les chercheurs ne peuvent pas contrôler exactement la manière dont la cellule répare son ADN et ne peuvent pas prédire la séquence d'ADN qui en résultera.

L'édition de base, en revanche, ne coupe généralement qu'un seul brin d'ADN, et l'éditeur de base convertit les bases de l'ADN à l'endroit de la rupture en un type particulier. Il en résulte un meilleur contrôle de la séquence éditée et une diminution de la mortalité cellulaire due à l'ADN endommagé.

Pour en savoir plus :

1 - Chiesa, R. *et al.* *N. Engl. J. Med.* **389**, 899–910 (2023)

2 - Fiumara, M. *et al.* *Nature Biotechnol.* <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01915-4> (2023)

B.C.

AlphaFold revient au-devant de la scène en matière de découverte de médicaments - mais est-ce bien le cas ?

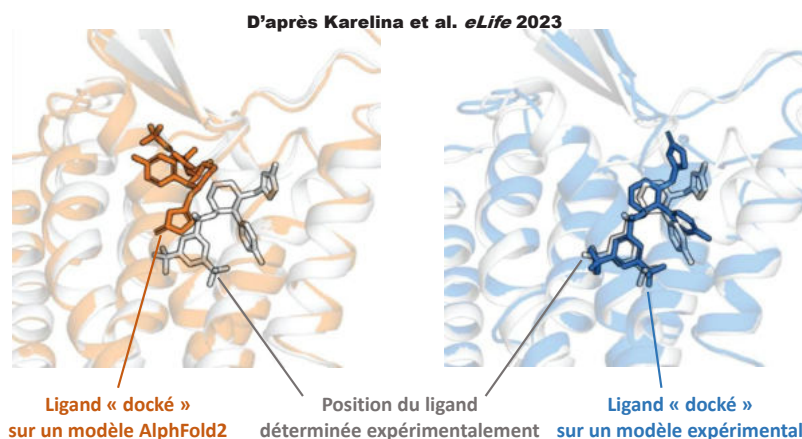
Après qu'*AlphaFold*, un logiciel d'intelligence artificielle (IA) développé par *DeepMind* de Google, a prouvé qu'il pouvait prédire les formes 3D des protéines avec une grande précision en 2020, les chimistes ont été enthousiasmés par la promesse d'utiliser le programme d'intelligence artificielle (IA) *open-source* pour découvrir des médicaments plus rapidement et à moindre coût ciblant des protéines dont la structure 3D expérimentale n'est pas encore connue.

L'entreprise de biotechnologie *Recursion*, basée à Salt Lake City (Utah), vient d'annoncer qu'elle avait calculé comment 36 milliards de composés médicamenteux potentiels pouvaient se lier à plus de 15 000 protéines humaines dont les structures avaient été prédites par *AlphaFold*. Pour réaliser ce calcul massif, *Recursion* a utilisé son propre outil d'intelligence artificielle, *MatchMaker*, qui a fait correspondre les poches de liaison des structures prédites avec des petites molécules de forme appropriée, ou ligands, provenant d'une base de données appelée *Enamine Real Space*. Bien que le nombre de prédic-

Cela a également ouvert la voie à la création d'éditions multiples dans la même cellule. Une telle édition multi-site peut être risquée avec CRISPR-Cas9, car chaque édition nécessite la rupture des deux brins d'ADN. Les ruptures multiples des deux brins peuvent créer un mélange de fragments génomiques que la cellule pourrait ne pas être en mesure de rabouter correctement. Il peut en résulter un dangereux chaos génomique, avec des morceaux de chromosomes dans le mauvais ordre ou au mauvais endroit, voire totalement absents.

Bien que l'édition de bases peut provoquer des cassures de l'ADN double brin (beaucoup moins fréquentes qu'avec CRISPR-Cas9), les chercheurs sont toujours à la recherche de moyens d'améliorer la technologie. Toute forme d'édition de gènes doit être accompagnée d'une sérieuse préoccupation quant aux impacts possibles sur la sécurité des patients. Cet essai clinique dans les traitements de la leucémie par les cellules CAR-T devrait permettre de prouver l'efficacité et l'innocuité de cette méthode thérapeutique.

tions est sans précédent (2,8 quadrillions), *Recursion* n'a cependant pas fourni pour l'instant de validation expérimentale des interactions protéine-ligand prédites. Un petit pourcentage de « résultats positifs » erronés peut entraîner des retards coûteux pendant que les scientifiques perdent un temps précieux à



essayer de les valider.

Mais tout le monde n'est pas aussi optimiste quant à la capacité d'*AlphaFold* à révolutionner la découverte de médicaments - du moins, pas encore. Dans un article publié dans *eLife* la veille de l'an-

nonce de *Recursion*, une équipe de scientifiques de l'université Stanford, en Californie, a montré que les prouesses d'*AlphaFold* en matière de prédiction des structures protéiques ne se traduisent pas encore par des pistes solides pour la liaison des ligands. L'arrimage (docking) aux modèles *AlphaFold* est beaucoup moins précis que l'arrimage aux structures protéiques déterminées expérimentalement (voir figure ci-contre). Les chercheurs ne savent pas encore exactement pourquoi, mais pensent que de petites variations dans l'orientation des chaînes latérales des acides aminés dans les modèles par rapport aux structures expérimentales pourraient être à l'origine de cet écart. Lorsque les médicaments se

lient, ils peuvent également modifier légèrement la forme des protéines, ce que les structures *AlphaFold* ne reflètent pas.

Des concours tels que le concours bisannuel CASP (*Critical Assessment of protein Structure Prediction*) qui a mis *AlphaFold* sur le devant de la scène pourraient non seulement contribuer à faire progresser la découverte de médicaments, mais aussi à mieux faire connaître les méthodes de l'industrie. D'énormes efforts sont déployés pour exploiter des modèles comme *AlphaFold* et d'autres programmes similaires tels que *RoseTTAFold* et plus récemment *DragonFold* à des fins de découverte de médicaments. Mais les choses ne font que s'accélérer...

Pour en savoir plus :

Karelina, M., Noh, J. J. & Dror, R. O. *eLife* **12**, RP89386 (2023).

Sugiyama, M. G. *et al. Sci. Rep.* **11**, 23315 (2021).

Kimani, S. W. *et al. J. Chem. Inf. Model.* **63**, 4070–4078 (2023).

B.C.

Covid-19, le vaccin nasal en bonne voie

Les travaux sur le vaccin nasal anti-COVID-19 ont été menés depuis trois ans par l'équipe de recherche BioMAP de l'UMR Infectiologie et Santé Publique Université de Tours-INRAE, en collaboration avec plusieurs autres équipes académiques et industrielles françaises. Ils utilisent un brevet déposé par l'université de Tours et INRAE, en lien avec les fortes compétences régionales sur les maladies infectieuses et les biomédicaments.

Lovaltech, biotech tourangelle labellisée *Deep-tech* par BPI France, a été créée en janvier 2022 afin de porter ce vaccin innovant vers sa commercialisation (voir aussi pages 26-30 dans cette issue).

Notre collègue Isabelle Dimier-Poisson, co-fondatrice et directrice scientifique de *Lovaltech*, est, comme vous savez, une des inventrices de ce vaccin nasal anti-COVID-19. Rappelons qu'elle est Professeure à la Faculté de Pharmacie « Philippe Maupas » à Tours, ce dernier ayant lui-même inventé le premier vaccin contre l'hépatite B.

Lauréate du Concours National d'Aide à la Création d'Entreprises Innovantes I-Lab2022, *Lovaltech* a accéléré le développement de son vaccin en initiant les études de toxicité réglementaire démontrant la totale innocuité du candidat vaccin et ouvrant la porte aux essais cliniques programmés dès 2024.

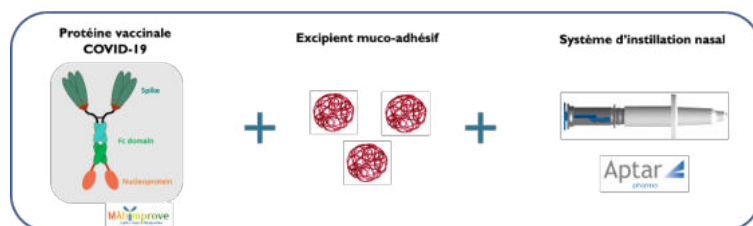
Lauréate du programme France 2030 en colla-

laboration avec *Aptar Pharma*, leader mondial dans la fabrication de sprays pour le marché pharmaceutique, *Lovaltech* engage, dès lors, la validation de la formulation vaccinale conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le développement du dispositif adapté pour l'administration nasale et la mise en œuvre des essais cliniques de phase I et II. Patrick Barillot, co-fondateur et président de *Lovaltech*, s'appuie sur la CDMO toulousaine *GTP Bioways* pour produire ses premiers lots cliniques pour les essais chez l'Homme qui seront menés sous la co-promotion de l'ANRS-MIE et du CHRU de Tours, lui-même investigateur de ces essais avec l'AP-HP de Cochin. Cette étude menée en multi-centrique avec cinq hôpitaux sera une toute première en France.

Le projet a, depuis le début, fait l'objet d'une grande attention des instances gouvernementales et a bénéficié d'une aide publique de 3,7 M€ émanant du MERS, de l'ANRS-MIE, de l'université de Tours et INRAE, pour transférer ce candidat vaccin vers sa phase industrielle. *Lovaltech* est aux commandes de cette partie post recherche et son projet vient d'obtenir une nouvelle aide de 8,3 M€ dont 5,3 M€ pour *Lovaltech*, dans le cadre du programme de relance #France 2030 piloté par Bruno Bonnell, secrétaire général pour l'investissement.

L'incubateur *Da Vinci Labs* entrera prochainement au capital de *Lovaltech* qui doit encore lever 1,5 M€ pour finaliser la production de ses lots cliniques, avant un tour en Série A de 5 millions en 2024 pour préparer le futur de la société.

J.-C.C. & M. Epardaud



Le 35^e colloque de Biotechnocentre a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.



Secteur public

- ❑ Conseil Régional de la Région Centre-Val de Loire
- ❑ CNRS Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes
 - ❑ Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301
- ❑ École Doctorale 549 SSBCV - Universités Orléans-Tours
 - ❑ INRAE Centre-Val de Loire
 - ❑ Le Studium – Loire Valley



Secteur privé

- ❑ Agro-Bio, La Ferté St Aubin (45)
 - ❑ Eurogentec
 - ❑ GLYcoDiag, Chevilly (45)
 - ❑ GreenPharma, Orléans (45)
 - ❑ NeoVirTech, Toulouse (31)
- ❑ Beauval Nature, Saint Aignan (41)



Pour tout renseignement

Catherine TARAGNAT, Présidente de Biotechnocentre ou Nathalie RICHE, Secrétariat
 Adresse : Faculté de Pharmacie, Université de Tours, 31 avenue Monge, 37200 Tours
 Email : catherine.taragnat@inrae.fr ou biotechnocentre@sfr.fr