N° 81

LETTRE D'INFORMATION / Octobre 2024

Les Biosciences En Région Centre-Val de Loire

BIO TECHNO CENTRE

- **Éditorial du Président de Biotechnocentre**
- **Programme du 36e colloque** (17-18 octobre 2024, Village de vacances de la Ferme de Courcimont, Nouan-le-Fuzelier, 41)
- **Actualités Biotechnocentre**
  - 9e journée thématique de Biotechnocentre : « L'IA dans les sciences de la vie et de la santé : quels résultats et quelles perspectives ? » le 21 juin 2024 (webinaire)
  - Retour des doctorants après une mobilité européenne supportée par Biotechnocentre
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
- **Vie des laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - « Synthèse et Isolement de Molécules BioActives » (SIMBA), UR 7502 - Université de Tours
  - « Biologie des Oiseaux et Aviculture » (BOA), UMR 0083 INRAE / Université de Tours
- **Savoir-faire en Région Centre-Val de Loire**
  - La conception *in silico* de nouveaux médicaments : une approche par fragments
- **Liste des startups et PMEs en région Centre Val de Loire**
- **Brèves biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Samia Aci-Sèche ; Christian Andres ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédetti ; Cécile Berri ; Marc Bertrand ; Pascal Bonnet ; Franck Brignolas ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Enzo Eddebbarh ; Isabelle Gillaizeau ; Nathalie Guivarc'h ; Elisabeth Le Bihan-Duval ; Philippe Loiseau-Dubosc ; Lucija Mance ; Aurélien Montagu ; Emile Munnier ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Catherine Taragnat ; Jérôme Thibonnet ; Dieudonnée Togbé ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Maurine Villiers ; Anna Wawruszak

Président : Marc Bertrand - Responsable éditorial : Bertrand Castaing - Secrétariat : Nathalie Riche

Région Centre-Val de Loire

Chères et chers collègues des sciences de la vie,

Pour faire suite à l'éditorial de la lettre précédente qui revenait sur l'historique de Biotechnocentre et présentait les activités de Biotechnocentre sur l'année 2024, je profite de le lettre N°81 pour envisager avec vous l'avenir de notre association.

Cette année est toute particulière en effet puisque le soutien du Conseil Régional Centre-Val de Loire dans le cadre du 2e réseau thématique recherche (RTR2) dont Biotechnocentre a bénéficié pendant 5 ans s'est terminé en décembre dernier. Grace à notre avance de trésorerie, nous avons pu encore réaliser cette année la plupart des activités habituelles de l'association (une journée thématique, un colloque avec remise de prix aux meilleures présentations de doctorants de l'Ecole Doctoral SSBCV, les 2 Lettres annuelles d'information et la mise à jour régulière du site avec les actualités), à l'exception des bourses de mobilité européenne que nous avions mises en place depuis 5 ans. Dommage car au-delà de tous les aspects positifs pour les doctorants retenus, cela permettait aussi de renforcer le lien entre laboratoires de la région et laboratoires européens.

Le conseil régional qui nous soutient depuis de nombreuses années est en effet en train de revoir ses dispositifs de financement de réseaux de recherche, et c'est bien sûr une source d'inquiétude pour les activités proposées par notre association et probablement également pour d'autre réseaux de recherche. A ce jour, les futurs « Réseaux d'Innovation Ouverte de Recherche-Action », appellation non définitive, devraient correspondre à des projets sur des sujets sociétaux ayant émergés de collectifs de chercheurs, d'entreprises et d'associations de la société civile, collectifs à imaginer et à organiser. Une fois le nouveau dispositif finalisé probablement début 2025, nous verrons si Biotechnocentre peut encore apporter une aide au Conseil Régional ainsi qu'aux chercheurs et partenaires en sciences de la vie de la région dans le nouveau cadre, et ainsi pouvoir bénéficier d'un financement, avec une possible adaptation de nos activités pour suivre la nouvelle direction sans pour autant perdre les objectifs de l'association qui ont fait sa renommée.

L'association devra peut-être se tourner vers d'autres sources de financement pour lesquelles quelques pistes existent mais elles sont incertaines aujourd'hui et toutes à construire ; par exemple des synergies sont-elles possibles avec les universités d'Orléans et de Tours, ou avec les projets structurants labélisés sur la région. Notre partenariat avec l'Ecole Doctorale SSBCV de la région va devoir également évoluer puisque celle-ci doit maintenant mettre en place ses propres dispositifs d'animation en faveur des doctorants.

Biotechnocentre va peut-être devoir revoir sa copie en tenant compte de l'environnement actuel dans les sciences de la vie en région centre au milieu de toutes les animations proposées aujourd'hui par les différents Instituts et autres associations. On est heureusement loin de la période où la création de l'association a permis des rapprochements constructifs entre Orléans et Tours, ainsi qu'entre les différents domaines des sciences de la vie et de la santé, mais les actions telles que le colloque annuel multi-domaines parmi ceux des sciences de la vie et de la santé, les journées thématiques sur un thème d'actualité ainsi que les Lettes d'informations, sont-ils encore utiles à la vie scientifique de la région au milieu ?

Au nom du Conseil d'Administration, j'adresse tous mes remerciements aux Instituts de le région (INRAE, CNRS, Universités d'Orléans et de Tours avec l'Ecole Doctorale SSBCV) ainsi qu'aux entreprises et associations (Beauval Nature, Néovirtech, AgroBio, GreenPharma et Glycodiag) qui participent tous et toutes à nos actions par leur soutien financier depuis longtemps pour certains.

Merci également aux membres du CA de Biotechnocentre, tous bénévoles, à tous les intervenants à nos 36 colloques pour avoir participés à la diffusion de leur savoir-faire et savoir dire, et aussi à vous toutes et tous chercheurs en région qui nous avez suivi sur ces nombreuses années. Votre engagement à nos côtés est notre meilleur soutien et nous avons besoin de vous tous pour imaginer si nécessaire le Biotechnocentre de demain.

Bien à vous

Marc BERTRAND
Président de Biotechnocentre

Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 36e Colloque de Biotechnocentre

JEUDI 17 octobre 2024

8h30 **Accueil des participants**

9h00 - 9h20 **OUVERTURE DU COLLOQUE**

Conférence

9h20 - 10h00 Gilles Labesse, Centre de biologie structurale, CNRS UMR5048, INSERM U1054, Montpellier
Développements de méthodes pour accélérer le criblage de petites molécules

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

10h00 - 10h15 Doctorant 1
10h15 - 10h30 Doctorant 2
10h30 - 10h45 Doctorant 3
10h45 - 11h00 Doctorant 4

11h00- 11h30 **PAUSE-CAFE**

Conférence *(donnée en Visio)*

11h30 - 12h00 Baptiste Mulot, Association Beauval Nature, 41110 Saint-Aignan
Beauval Nature : des missions qui changent le monde

Session pitch de posters de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

12h00 - 12h20 **Pitch 1 à 8** (1 min 30 par Pitch)

12h20 - 14h00 **PHOTO DU GROUPE & REPAS**

Conférence

14h00 - 14h30 Hélène Bénédetti et Sylvain Routier, CBM et ICOA, Orléans
Design, synthèse, validations cellulaires et précliniques d'inhibiteurs sélectifs de LIM Kinases

Session pitch de posters de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

14h30 - 14h50 **Pitch 9 à 16** (1 min 30 par Pitch)

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

14h50 - 15h05 Doctorant 5
15h05 - 15h20 Doctorant 6
15h20 - 15h35 Doctorant 7
15h35 - 15h50 Doctorant 8

15h50 - 16h20 **PAUSE-CAFE**

Conférences

16h20 - 16h50 Frédéric Archaux, ARD Sycomore, INRAE Centre Val de Loire, Nogent-sur-Vernisson
Quelles forêts demain ? L'adaptation de la gestion forestière au changement climatique

16h50- 17h20 Xavier Druart, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly
Etude de la migration des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle de mammifères : imagerie in vivo, mécanismes biologiques et modèle de contraception humaine.

17h20 – 19h30 **SESSION POSTERS**

19h30 **APERITIF, REPAS & SOIREE BIOTECHNOCENTRE**

Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 36e Colloque de Biotechnocentre

VENDREDI 18 octobre 2024

Conférences

9h00- 9h30 Philippe Roingeard, Université de Tours
Le programme France 2030 "Loire Val-Health

9h30 - 10h00 Antonine Nicoglou, Réseau eBrain, UMR INSERM U1253, Tours
Plasticité du vivant, plasticité en neurobiologie: une cartographie conceptuelle

10h00 - 10h30 ASSEMBLEE GENERALE

10h30-11h00 POSTERS / PAUSE-CAFE

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

11h00 - 11h15 Doctorant 9
11h15 - 11h30 Doctorant 10
11h30 - 11h45 Doctorant 11
11h45 - 12h00 Doctorant 12

Session Start-up

12h00 - 12h20 Guillaume Brachet, CXS Therapeutics, Fondettes, Tours
Maladie de Parkinson à 30 ans : une chance ?

12h20 - 14h00 REPAS

Conférence

14h00 - 14h40 Frédéric Taran, CEA Saclay
Les composés mésoioniques, de nouveaux outils pour la chemobiologie

Session Mobilité Européenne

14h40-14h55 Enzo Eddebbarh
14h55-15h10 Lucija Mance

Présentation « PEPITE », Pôle Etudiants pour l'innovation, le transfert et l'entreprenariat

15h10 - 15h30 Christelle Rivas, Direction Générale des Services, Université de Tours
L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière

Conférence

15h30 - 16h10 Alain Roussel, Laboratoire d'ingénierie systèmes macromoléculaires, CNRS-UMR 7255, Aix-Marseille Université
Génération de nano-anticorps innovants à l'aide de vésicules extracellulaires pour le diagnostic médical

16h10 - 16h30 REMISE DES PRIX AUX DOCTORANTS & CLOTURE

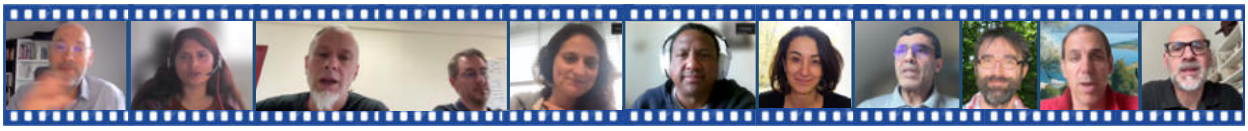
16h30-17h00 RAFRAICHISSEMENTS & DEPART

9ème Journée thématique de Biotechnocentre
BIO TECHNO CENTRE
http://www.biotechnocentre.fr/
L'IA dans les sciences de la vie et de la santé : quels résultats, quelles perspectives ?
© Bertrand CASTAING @ CBM CNRS-Orléans
Webinaire 9h-17h 21 juin 2024
LE STUDIUM
Loire Valley Institute for Advanced Studies
UN ÉVÉNEMENT SOUTENU PAR
RÉGION CENTRE VAL DE LOIRE

9e journée thématique de Biotechnocentre « L'IA dans les Sciences de la Vie et de la Santé »

La 9e Journée Thématique intitulée « L'IA dans les Sciences de la Vie et de la Santé » s'est déroulée sous la forme d'un webinaire le 21 juin 2024 avec le soutien logistique de nos collègues de Le Studium, Aurélien Montagu et Maurine Villiers. Sur les 145 inscrits, 70 connectés en moyenne sur la journée étaient au rendez-vous et 50 participants étaient encore connectés pour la dernière conférence. Ce succès témoigne de l'intérêt de notre communauté pour l'intelligence artificielle (IA). En effet, l'IA dont on parle beaucoup dans les médias est utilisée depuis longtemps dans les sciences de la vie et de la santé. Mais que permet-elle de faire aujourd'hui et quelles perspectives se dessinent ? Bien qu'il était impossible sur une journée d'être exhaustif sur une telle thématique, le programme avait pris soin de faire place aux multiples facettes de l'IA permettant de croiser les regards sur ses évolutions extrêmement rapides.

Au travers de conférences très didactiques que vous pourrez écouter ou réécouter en suivant le lien https://www.canal-u.tv/chaines/btc/9eme-journee-thematique-de-biotechnocentre-l-ia-dans-les-sciences-de-la-vie-et-de-la *, cette journée a permis d'explorer les avancées actuelles de l'IA sur la base d'exemples concrets en sciences biologiques et de la Santé, éclairés par une réflexion en sciences humaines, les éventuels défis rencontrées et les opportunités envisagées dans l'avenir.*



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

1 Jean-Baptiste FASQUEL (LARIS, Université d'Angers) a ouvert la journée en définissant ce que l'on entend par Intelligence Artificielle comme un ensemble de théories permettant de simuler l'intelligence humaine dans de nombreux domaines d'application (santé, industrie, transport, sécurité, …). Les premières bases de l'IA (neurones artificiels et apprentissage profond) ont été établies dès le début du 20e siècle et peuvent être illustrées par la défaite de Gary Kasparov contre l'ordinateur « Deep Blue » (IBM) en 1996. Suite à la présentation de quelques exemples d'applications en santé (digestive, vasculaire, cérébrale, …, objets connectés), J.-B. Fasquel nous a présenté les contraintes de l'IA qui ne peuvent se passer d'un contrôle humain: l'énorme quantité de données à collecter (coût important) et à traiter (besoin de ressources de calcul et de stockage énorme) sans compter les erreurs grossières possibles et que les experts de l'IA ont beaucoup de mal à expliquer (un nouveau domaine de recherche à part entière). Finalement, l'ensemble de ces contraintes aboutit en 2018 à la déclaration de Montréal portée par les prix Nobel en IA, les chercheurs canadiens Yoshua Bengio et Geoffrey Hinton et le chercheur français Yann LeCun concernant le développement responsable et étique de l'IA et la charte de bonnes pratiques (Bien-Être, Respect de l'autonomie, protection de la vie privée, responsabilité, participation démocratique, developpement soutenable, …).

Cet exposé a été suivi de celui de **2 Misbah RAZZAQ** (INRAE, Université de Tours) portant sur l'IA explicable. Les réseaux de neurones artificiels de plus en plus utilisés en IA, notamment dans le domaine de la santé, restent complexes à comprendre et sont perçus comme des boîtes noires. Pour permettre aux utilisateurs de mieux appréhender les résultats obtenus par ces réseaux, l'IA expli-

cable est en plein développement. Il s'agit d'un ensemble de méthodes visant à rendre les modèles d'IA transparents et compréhensibles. Parmi ces méthodes se distinguent celles spécifiques aux modèles (ex : DeepLIFT pour les réseaux de neurones artificiels) et celles dites agnostiques applicables à tout type de modèle (ex : LIME). L'approche développée par Misbah repose sur le codage des réseaux de neurones par ensemble de réponses (ASP) avec des outils comme Clingo. En combinant les réseaux de neurones pour la classification et un algorithme basé sur la délétion, l'explicabilité est améliorée. Le codage ASP contribue à générer des explications et à identifier les caractéristiques des données d'entrée. Un exemple concret a été présenté concernant la prédiction de la récurrence des carcinomes thyroïdiens. Après comparaison de cette méthode avec des techniques basées sur l'apprentissage automatique ou la logique, la preuve de concept pour coder des réseaux neuronaux en programmes logiques via ASP et améliorer l'interprétabilité est établie. À l'avenir, cette méthodologie devra s'étendre à des réseaux plus complexes et à des classifications non binaires, tout en garantissant des explications fiables et pertinentes, une capacité à évoluer et une applicabilité dans divers domaines.

Sous la forme d'une conférence conjointe Patrick MARCEL et Nicolas LABROCHE ont abordé la difficile tâche d'une exploration interactive des données et de l'explication des modèles qui en résulte. La première partie de l'exposé a été présentée par 3 **Patrick MARCEL** (LIFO, Université d'Orléans), qui a abordé le sujet de la science des données. Si on veut automatiser l'analyse des données il faut procéder à 4 grandes taches : la préparation des données (data engineering), l'exploration des données, la réalisation de modèles statistiques d'analyse et enfin l'exploitation pour la prise de décisions. L'exploration interactive de données consiste à extraire des représentations visuelles qui rendent compte d'éléments d'information contenus dans les données (voir le site kaggle.com pour des exemples). On recherche des tendances, des valeurs aberrantes, des comparaisons de données par exemple, de manière interactive. On va caractériser l'intérêt de ces données en fonction de divers critères : significativité statistique, nouveauté, effet de surprise, intelligibilité, etc. Sur le plan théorique, l'automatisation de ces tâches nécessite des ressources informatiques couteuses, du même ordre que le problème classique du voyageur entre plusieurs villes. Le système DataShot produit une analyse simple en mettant en valeur les données les plus pertinentes. Le système DORA a été développé pour analyser les données de galaxies. Les laboratoires LIFO et LIFAT ont développé un système permettant des comparaisons automatiques entre les données. Un exemple est présenté sur l'analyse de données provenant de patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). 4 **Nicolas LABROCHE** (LIFAT, Université de Tours) a ensuite abordé la partie explication des modèles. Cette activité va nécessiter de l'apprentissage de type « machine learning ». Un arbre de décision est interprétable jusqu'à une profondeur de 3-4 niveaux. Plus les modèles sont précis, moins ils sont interprétables. Pour rendre le système moins complexe, on peut introduire des données particulières et observer les réactions du système (méthodes locales). Ces modèles permettent de détecter des corrélations, pas des causalités. On peut ensuite faire des études de robustesse en perturbant légèrement les données pour approcher des causalités, mais cela est plus couteux au niveau informatique. Une nouvelle approche d'IA évaluative est proposée, qui s'approche plus du modèle de raisonnement humain, en permettant une interaction avec l'expert humain. Il faut explorer les données pour trouver des hypothèses, qui sont ensuite plus ou moins justifiées et l'utilisateur va décider en fonction de ces résultats, en maximisant la simplicité et la qualité des modèles. Une méthode d'analyse développée par les auteurs, comparée à des experts humains, arrive très rapidement à des modèles précis et simple, là où les experts sont généralement moins performants et mettent plus de temps.

5 **Nadège GRABOWSKI** (Da Vinci Lab, Tours) a exposé comment l'IA peut se mettre au service de la santé des forêt. Le Da Vinci Lab est un incubateur de start-ups en IA, en biologie synthétique et en technologies quan-

Carte de prédiction d'infestation de coléoptère des écorces

tiques, avec des approches globales, systémiques. Le Da Vinci Lab intervient dans le management de l'innovation de 4 projets de recherche européens. Il participe aussi dans l'investissement de 5 start-ups. Le Da Vinci Lab est impliqué dans le projet européen SWIFTT, piloté par AXA Climate. Ce projet vise à utiliser des données satellites pour évaluer la santé des forêts. Les forêts abritent 80 % de la biodiversité terrestre et sont indispensables pour la capture du carbone. Les épisodes climatiques extrêmes rendent les forêts particulièrement vulnérables par des invasions d'insectes, des déracinements et des incendies. SWIFTT cherche à développer des outils pour suivre l'état de santé des forêts et de la biodiversité. Les images satellites recueillies par les satellites Copernicus Sentinel permettent d'établir des cartes forestières à haute résolution. L'apprentissage profond va permettre de classifier ces informations et d'évaluer les dommages subis par les forêts. Une des études a cherché à évaluer l'effet du dendroctone typographe, un insecte invasif. Le modèle d'IA est entrainé pour différencier les arbres sains des arbres infestés, permettant de prendre des décisions aux gestionnaires des forêts. Un deuxième cas est illustré par les déracinements après les tempêtes, qui sont des facteurs de risque pour les invasions d'insectes et les feux. Un troisième exemple est la détection des zones favorables aux incendies, qui pourront ensuite être gérée pour éviter des incendies futurs. L'objectif est de permettre de stoker 130 M de tonnes de CO_2 et d'augmenter la biodiversité de 10% en Europe. Cette application sera diffusée dans 20 pays européens. Des informations sur ce projet sont disponibles sur les divers médias internet (swift.eu).

6 Samuel RALAMBONDRAINY (LVMH, Saint-Jean de Braye) numérise la perception de l'aspect de notre peau. À partir de photos cliniques, 7 critères ont été appliqués pour des sujets différents par l'âge et l'ethnie. Le codage en vecteurs latents (descripteurs) par un réseau de reconnaissance d'images donne un score descriptif ; de tels scores, p.ex. « éclat du visage » (ou l'âge) se sont révélés conformes aux notations des évaluateurs. Appliqué à la radiance, un gain quantitatif a pu être montré par l'application d'un sérum sur la peau. Par ailleurs en modifiant les photos - synthétiques, cette fois-ci, - d'un réseau par itération, on peut les rendre superposable aux photos réelles de départ tout en bénéficiant de leur encodage en vecteurs latents. De plus en créant de nouveaux visages et les moyennant par ex. ethnie et tranches d'âge, on visionne le changement dû au vieillissement. L'espace descriptif latent est organisé selon des directions (p.ex. âge, attractivité et éthnie) qu'on va étiqueter avec les grandeurs perceptives propres à LVMH. On peut alors simuler des apparences et isoler

Generative AI for skin perception - Attractivity simulation

LESS ORIGINAL MORE

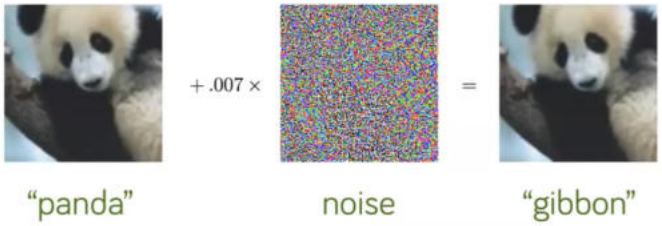
LVMH / RECHERCHE Parfums & Cosmétiques

l'un des effets qui se conjuguent tel que l'âge et l'attractivité pour ne retenir que l'effet de l'âge. Avec un tel simulateur d'apparences, on objective les caractéristiques de la santé sur le visage ce qui ouvre des nouvelles perspectives de recherche.

7 **Samia ACI-SECHE** (ICOA CNRS, Université d'Orléans) a ouvert la session de l'après-midi en centrant sa conférence sur les méthodes d'IA développées dans son équipe pouvant aider l'accélération du processus de recherche de nouveaux médicaments, un processus couteux (~$ 2 billions) et qui à l'heure actuelle peut prendre 10 à 15 ans avant leur mise sur le marché. Les méthodes de conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD) bénéficiant aussi de l'IA ont été développée pour accélérer ce processus, en particulier dans ses phases précoces. Samia Aci-Sèche nous a présenté les différentes applications de l'IA dédiées à la conception de médicaments comme l'apprentissage automatique profond. Ainsi, le passage de la description in silico 1D pour les protéines et 2D pour les ligands à une description pour les protéines/ligands 3D (structure) et 4D (structure + temps) permet de prédire la cinétique d'interaction protéine/ligand c'est-à-dire les paramètres de fixation et de dissociation d'une petite molécule à sa cible protéique, des données essentielles à connaître pour le développement d'un candidat médicament. Vous pouvez également lire l'article de Samia Aci-Sèche et Pascal Bonnet dans cette même issue en partie connecté à cette conférence (p 27-31). Les travaux de recherche présentés par

8 **Rachid JENNANE**, professeur à l'IDP de l'Université d'Orléans, s'inscrivent dans le domaine de la santé et concernent l'arthrose du genou (KOA pour Knee OsteoArthritis), qui est un trouble musculo-squelettique très répandu pouvant affecter gravement la mobilité des personnes âgées. L'insuffisance des données médicales disponibles constitue à ce jour un obstacle important pour le développement de modèles efficaces, et ceci en raison du coût élevé associé à l'étiquetage de ces données. Actuellement, les modèles basés sur l'apprentissage profond utilisent les techniques d'augmentation des données pour améliorer leur capacité de généralisation et atténuer le sur-ajustement. Cependant, les techniques conventionnelles d'augmentation des données sont principalement basées sur les données originales, et ne parviennent pas à introduire une diversité substantielle dans l'ensemble des données. Durant l'exposé, Rachid Jennane a ainsi présenté différents modèles basés sur l'apprentissage profond développés pour l'évaluation entièrement automatique de la gravité de l'arthrose du genou et la prédiction de l'arthrose à partir d'images radiographiques ou de résonance magnétique (IRM). Les résultats expérimentaux obtenus sur différentes bases de données publiques telles que l'OsteoArthritis Initiative (OAI) et la Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) ont démontré la validité des approches réalisées, permettant d'améliorer de manière significative les performances de classification précoce de l'arthrose du genou.

La robustesse des décisions algorithmiques



Des prédictions avec un haut niveau de confiance peuvent s'avérer fausses

La présentation de 9 **Léopoldo SANCHEZ** (BioForA, INRAE, Orléans-Ardon) avait pour sujet l'application de l'IA dans la prédiction des caractères phénotypiques mesurés dans une population de peupliers noirs à partir d'informations génomiques. Cette information génomique inclut, par le biais de la transcriptomique, les réseaux de gènes différentiellement actifs chez chaque individu, avec la possibilité de comparer l'impact de certains gènes par rapport à d'autres dans les phénotypes observés. Cette analyse a permis de construire une architecture génétique, basée sur les gènes impliqués, pour chaque trait phénotypique. L'utilisation de l'IA a permis de vérifier si ces

modèles détectent mieux les phénomènes interactifs entre les gènes dans ces architectures, par rapport aux modèles statistiques classiques qui sont plus appropriés aux comportements additifs de l'action des gènes. Ce travail est une première tentative pour évaluer l'importance de la connectivité des réseaux de gènes (par le biais de la transcriptomique) dans la prédiction des phénotypes en utilisant, entre autres, des techniques d'IA. Bien que les gènes fortement connectés dans les architectures analysées semblent être biologiquement importants, ils ne contiennent cependant pas suffisamment d'informations pour prédire systématiquement les traits quantitatifs mieux que d'autres ensembles de gènes moins connectés et plus périphériques.

10 **Jean-Michel LOUBES** (IMT/ANITI, Université de Toulouse) s'interroge sur le degré de confiance: qu'on peut accorder à des décisions d'algorithmes d'apprentissage ; en dermatologie cancéreuse p.ex., on place une règle à côté d'une tumeur lorsqu'elle est grave ; il n'est pas étonnant alors de trouver une excellente corrélation de l'algorithme avec la gravité de la tumeur. La source de nombreuses autres erreurs face à l'expertise humaine a conduit à améliorer la robustesse des décisions ; vu la complexité des opérations internes du réseau, l'humain généralement ne peut plus interpréter les résultats d'où les essais de modifier légèrement l'encodage sans répercussion majeure dans l'espace des représentations. La décision ne doit pas être influencée par une variable non pertinente (p.ex. le genre, pour un même CV postulant pour un poste de chirurgien, changer de genre ne doit pas conduire à une infirmière). Plus largement, la qualité de la prédiction doit être indépendante de la variable. De très nombreux biais pavent les apprentissages et les comprendre améliorent les données, ce qui répare les algorithmes quitte à modifier l'objectif initial. En tout état de cause, ces algorithmes doivent pouvoir être contrôlés par les humains qui en ont la responsabilité légale.

11 **Jean-Philippe FOUQUET** (CETU-ETIcS/CITERES, CNRS Université de Tours) a clôturé la journée par une analyse des impacts éthiques et sociaux de l'IA en particulier dans le domaine de la santé.

L'IA est-elle une innovation ? - OUI nous répond le sociologue mais elle est spécifique de par son ampleur et parce qu'elle impacte tous les secteurs d'activité. Son déploiement se fait sous le feu des médias, entre espoir et inquiétude. Si elle bénéficie d'une forte adhésion des uns, elle suscite aussi une grande contreverse. Ce n'est donc pas une innovation comme les autres car elle pourrait conduire à un nouveau modèle civilisationnel : le remplacement de l'humain par une technologie très sophistiquée et apprenante.

Dans le secteur de la santé, l'IA a des effets sur les pratiques professionnelles des soignants, sur la médecine « 6P » (Prédictive, Précise, Préventive, Participative, Personnalisée, Protectrice). Aide à la décision, elle augmente l'efficacité et la compétence des professionnels mais se pose la question d'une part de la responsabilité, et de la place du curseur dans l'usage, et d'autre part des enjeux sur la fiabilité, le stockage, et la protection des données.

Pour se prémunir de ces risques, il convient de construire des garde-fous, des normes et principes éthiques, de protéger la vie privée et les données. Enfin, il est important de former les professionnels utilisateurs et sensibiliser les citoyens sur les dérives potentielles de cet outil très présent dans notre environnement.

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

C.A., G.P., C.D.S., H.S., C.T., I.G., B.C.

Retour des doctorants après une mobilité européenne supportée par Biotechnocentre

À l'occasion de son renouvèlement 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 mois). 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 (voir aussi la lettre n°79). Ils nous racontent leur expérience.

Studying the effect of abolishing PARP1 SUMOylation in human cells (Oxford, UK)

As a part of my thesis at CBM Orleans, related to exploring the effect of protein posttranslational modification SUMOylation on protein substrates, such as DNA repair protein PARP1, I had an opportunity to carry out mobility in duration of two months, at Sir William Dunn School of Pathology of the University of Oxford in Oxford, United Kingdom.

The group of Professor Ivan Ahel, who hosted me in Oxford is one of the leading laboratories in the world that study PARP1 protein. PARP1 is an important protein in human cells that is implicated in diverse cellular processes such as repair of DNA, regulation of gene expression, inflammation, and cell death. In the context of DNA repair, PARP1 acts as a sensor, by recognising the damaged DNA and recruiting various DNA repair factors and therefore facilitating DNA repair. Small-molecule inhibitors take advantage of this process by trapping PARP1 at the site of the breaks for a prolonged period. This approach is commonly used in treating some types of cancers. However, resistance to PARP inhibitors is becoming a growing issue, highlighting the need to find new ways to regulate PARP1 binding to and release from DNA breaks.

Lucija Mance
Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS - Rue Charles Sadron - 45071 Orléans cedex 02
Email : *lucija.mance@cnrs-orleans.fr*

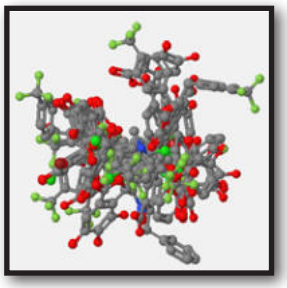
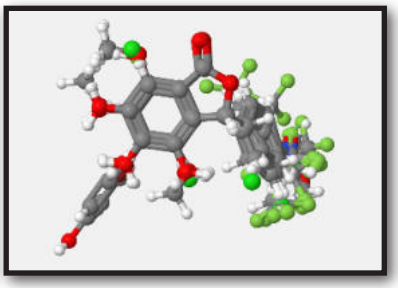
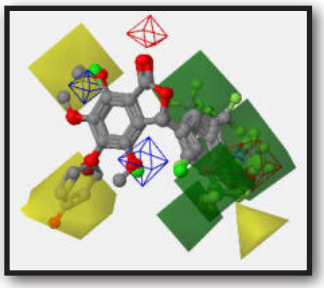
Emerging evidence indicates that PARP1 is subject to another protein posttranslational modification called SUMOylation. SUMOylation is characterised by attaching a small protein called SUMO to protein substrates. PARP1 has been known to be strongly SUMOylated in cells, but the molecular details and functional consequences remain unclear. The goal of the mobility was to evaluate the contribution of SUMOylation on PARP1 activity in human cells by generating cell lines with stable endogenous expression of PARP1 harboring different SUMOylation mutations by using the Flp-In recombination system. This kind of approach allows precise comparisons between PARP1 proteins that can be SUMOylated or not and to assess the effect of modification on PARP1 trapping, providing critical insights into the potential improvement of therapeutic strategies against resistant cancers.

My stay at the University of Oxford was an enriching experience that allowed me to gain expertise in recombination techniques for stable gene introduction in human cells and to become prominent in cell culture, which will be of great importance for my group in Orléans. This opportunity allowed me to expand my professional network, explore widely used techniques, and interact with the leading experts in the field. Moreover, this experience allowed me to discover the culture, gastronomy, and the historical city of Oxford.

I am deeply grateful to the doctoral school and Biotechnocentre for their support, which made this mobility possible. I highly encourage fellow doctoral students to take advantage of such opportunities to grow and learn, both from professional and personal points of view.

Conception, synthèse et développement d'une nouvelle famille de lactone antibactériennes par étude de Relation Structure-Activité Quantitative (Rome, Italie)

La découverte des antibiotiques a joué un rôle majeur depuis leur découverte au début du 20e siècle dans l'augmentation de l'espérance de vie, toutefois depuis l'apparition des résistances à ces

même antibiotiques chez les microorganismes, le bénéfice de cette découverte est plus que menacé et un nouveau problème de santé publique majeur est en train d'émerger. De plus depuis les années 1960, très peu de nouvelles familles d'antibiotiques ont été développées et mises sur le marché. Ces deux phénomènes semblent conduire à une impasse thérapeutique d'ici 2050 qui d'après l'OMS pourrait aboutir à 10 millions de décès par an.

Une réponse pertinente étant nécessaire, au laboratoire SIMBA nous développons la synthèse de petites molécules hétérocycliques analogues de produits naturels disposant d'activités biologiques - dont antibactérienne -.

Dans le cadre de mes travaux de thèse, une grande partie repose sur la synthèse en laboratoire de ces molécules, mais également sur la compréhension de leur activité et surtout « trouver comment les optimiser ? ». Une solution à cette interrogation est de construire des modèles empiriques de relation structure-activité dans un premier temps, puis de passer à des modèles mathématiques assistés par ordinateurs.

J'ai eu l'opportunité grâce à Biotechnocentre de réaliser une mobilité à l'Université de Rome (La Sapienza) au sein du laboratoire du professeur Ragno (Rome Center for Molecular Design) où l'expertise en développement de modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) par ComFA (Comparative Molecular Field Analysis) m'a beaucoup apporté. Avec l'aide du laboratoire italien, nous avons pu construire de premiers modèles QSAR capable d'appréhender plus finement la relation structure-activité de nos molécules, guider nos synthèses pour optimiser les activités mais également de prédire dans un intervalle l'activité antibactérienne d'une molécule.

Enzo Eddebbarh
UR7502 Synthèse et Isolement des Molécules BioActives (SIMBA) / UMR ISP1282 Bactéries et Risque Materno-Fœtale (BRMF) / Faculté de Pharmacie / Université de Tours
Email : *enzo.eddebbarh@univ-tours.fr*

Cette expérience m'a apporté énormément de connaissances théoriques et pratiques mais également m'a permis de découvrir la recherche sous un aspect international, de rencontrer et d'échanger avec d'autres doctorants italiens. Au-delà de l'angle professionnel, cette mobilité a été sur le plan personnel une chance de découvrir une culture immensément riche dans la cité éternelle et d'échanger avec des personnes passionnantes qui sont devenus de bons amis. Je tiens à remercier chaleureusement Biotechnocentre de m'avoir permis de partir à l'étranger et réaliser cet échange.

*Propos recueillis par **B.C.***

Trois questions à Anna Wawruszak, chercheuse « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

My name is Dr. hab. Anna Wawruszak. I'm currently an associate professor at the Medical University of Lublin in Poland, where I specialize in biochemistry and molecular biology.

I graduated from Maria Curie-Sklodowska University, earning my master's degrees in Medical Biotechnology and Chemistry of Bioactive Agents and Cosmetics in 2013 and 2014, respectively. I then obtained my PhD at the Department of Biochemistry and Molecular Biology at the Medical University of Lublin in 2020.

My current research focuses on the mechanisms of cell signaling and their impact on cancer development. I have a strong background in translational medicine, epigenetics, and breast cancer research, and I've had the opportunity to work on various projects related to therapeutic targets in cancer cells in countries like Israel, Australia, Germany or Finland.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

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

In addition to my work in biochemistry and molecular biology, I have a second area of expertise in green chemistry and biotechnology, specifically focused on the development of nature-based cosmetics. I am the main contractor for the project titled « GreenCosmIn – Green Chemistry and Biotechnology Approaches for the Development of Nature-Based Cosmetics. » Currently, I'm working on this project at the Molecular Biophysics Center (CBM) within the French National Center for Scientific Research (CNRS) in Orléans, collaborating with Professor Catherine Grillon's « Skin Biology and Microenvironment group ».

The GreenCosmIn project aims to establish a robust, multisectoral, and interdisciplinary network to implement environmentally friendly approaches in the exploration and utilization of natural resources for cosmetic production. We will assess the biological activity of selected lead extracts

and isolated compounds using various platforms, including in vitro tools with keratinocytes and melanoma models.

Our in vitro screening will evaluate the efficacy of extracts, fractions, or isolated and semisynthesized compounds in inhibiting specific enzymes relevant to cosmetic applications. After treatment with these natural products, we will determine parameters such as antioxidant activity, lipid peroxidation, skin aging, pigmentation, ROS production, and SOD catalase activity.

This project has received funding from the Horizon Europe research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie Staff Exchanges Action Grant Agreement N° 101131346.

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

In envisioning lasting relationships with the Center-Val de Loire region, I see significant potential for collaboration and knowledge exchange. The scientific environment here is vibrant, characterized by innovative research and a strong emphasis on interdisciplinary approaches. I have encountered a community of passionate researchers and institutions dedicated to advancing fields such as green chemistry, cosmetoscience, and molecular biology.

After my fellowship, I plan to maintain strong ties with my host laboratory by establishing joint research initiatives and collaborative projects. I have also joined the International Committee for Cosmetosciences (ICC) at LE STUDIUM. LE STUDIUM is a regional agency dedicated to enhancing the capacity and visibility of research in the Centre-Val de Loire region. It connects a vibrant network of partners, including higher education institutions, research centers, industries, and local authorities. This diverse portfolio promotes a global vision for science and serves as a hub for intellectual and scientific dialogue, welcoming top international talents in a multidisciplinary environment.

The aim of the ICC is to build a scientific community around cosmetics and establish links among all stakeholders. One of our initial actions will be to develop and submit a proposal for a COST Action on Cosmetics. By nurturing these connections, we can collectively contribute to the advancement of research in our fields and enhance the impact of our work on both local and global scales.

Anna WAWRUSZAK

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), UPR4301 CNRS,

Rue Charles Sadron, Orléans

*Propos recueillis par **A.M.***

« Synthèse et Isolement de Molécules BioActives » (SIMBA), UR 7502 - Université de Tours

L'unité SIMBA UR7502 « Synthèse et Isolement de Molécules BioActives » est une équipe de l'Université de Tours, située sur le campus de Grandmont à Tours. Elle consacre ses activités de recherche à la découverte de petites molécules à potentiel thérapeutique dans les domaines de la cancérologie et de l'infectiologie. Utilisant des méthodes innovantes et des ressources naturelles, l'équipe privilégie des approches durables, en lien avec la chimie verte.

Contexte et environnement

L'unité de recherche SIMBA UR 7502 « Synthèse et Isolement de Molécules BioActives » a été créée le 1er janvier 2018 sous la direction du Pr Alain GUEIFFIER. Elle est le fruit de la collaboration entre des enseignants-chercheurs des Facultés des Sciences et Techniques et des Sciences Pharmaceutiques. Ces chercheurs ont décidé d'unir leurs compétences autour d'une thématique commune : la découverte de petites molécules à potentiel thérapeutique, particulièrement dans les domaines de la cancérologie et de l'infectiologie. Ces molécules sont obtenues soit par des synthèses innovantes, soit isolées à partir de ressources naturelles comme les végétaux ou les microalgues. Consciente des enjeux sociétaux, l'équipe SIMBA s'est fortement investie dans la chimie verte, adoptant des approches plus durables et respectueuses de l'environnement pour la conception et l'extraction de produits d'intérêt thérapeutique et cosmétique.

Depuis le 1er janvier 2022, tous les membres de l'équipe SIMBA sont réunis dans un laboratoire commun au sein de la Faculté de Pharmacie. Ce regroupement a permis de mutualiser les infrastructures et les moyens techniques, favoriser les échanges, créant ainsi un environnement propice à une émulation scientifique innovante et productive. Cette synergie a renforcé l'impact du laboratoire au niveau régional, national et international.

Le laboratoire SIMBA s'inscrit parfaitement dans les priorités thématiques liées à l'innovation en santé et en cosmétologie soutenues par la Région Centre-Val de Loire. Ainsi, plusieurs projets ont bénéficié de financements régionaux : APR-CHEMICAL, APR-SERODEP, APR-NOVATOR, ARD Cosmétosciences (PIERIC, Bio4Cos, EcoAlg, DesPerfume). Ces projets permettent de renforcer l'écosystème scientifique local et de répondre aux besoins régionaux. En intensifiant ses thématiques liées à la chimie verte et à l'éco-extraction, l'équipe SIMBA souhaite participer activement à la transition écologique en développant des méthodes respectueuses de l'environnement, notamment grâce à l'utilisation de solvants verts. Ces recherches, au-delà de leur valeur scientifique, génèrent des retombées économiques locales, notamment par l'emploi et la formation de jeunes chercheurs et le soutien à l'innovation industrielle. Le laboratoire SIMBA a également su tisser de nombreuses collaborations avec des équipes de recherche et institutions au niveau local (NMNS, ISP, N2C, INRAe, iBrain), régional (ICOA, AgroParisTech Chaire de Cosmétologie), national (Poitiers, Paris, Nice, Reims) et international (Tunisie, Soudan, Portugal, Italie, Maroc). Ces partenariats en chimie de synthèse, chimie verte, infectiologie, cancérologie et cosmétologie, ont permis d'élargir les champs de recherche et applications de l'équipe SIMBA. Des perspectives interdisciplinaires viennent

ainsi enrichir les projets sur les molécules bioactives et les procédés d'éco-extraction. La participation de SIMBA à des réseaux de recherche nationaux et à des projets financés par des organismes publics et privés (ANR DERMIC, ANR DES4Skin) témoigne de sa présence croissante sur la scène scientifique française et internationale. En outre, l'unité a bénéficié du soutien de la Ligue contre le cancer, renforçant ainsi son engagement dans la recherche en cancérologie et son impact sur la santé publique.

Dynamiques de recherche et de transmission des savoirs

Actuellement, l'équipe SIMBA regroupe 16 permanents (enseignants-chercheurs et personnels techniques) appartenant aux facultés des Sciences Pharmaceutiques et des Sciences et techniques, ainsi que plusieurs doctorants. Des stagiaires de tous niveaux sont régulièrement accueillis au laboratoire, soit dans le cadre de leur formation, soit pour leur faire découvrir le monde de la recherche.

Les membres de l'équipe s'investissent dans de nombreuses formations de l'université de Tours (Licence de chimie, Licence Professionnelle EcoNat, Licence Accès Santé, Etude de Pharmacie, Master MEEF Physique-chimie, DAEU, DU Phytothérapie et Aromathérapie). Créée en 2022, la Licence Professionnelle EcoNat, portée par des chercheurs de notre équipe, est un bel exemple de formation en lien avec les enjeux environnements et les besoins sociétaux.

La diffusion des savoirs ne se limitant pas aux conférences et publications académiques, l'équipe SIMBA a à cœur de partager la science avec le plus grand nombre. Tous les ans, des lycéens sont accueillis dans les laboratoires pour des visites ou des séances de travaux pratiques. L'équipe présente régulièrement des conférences grand public et propose des ateliers dans le cadre de manifestations comme la Fête de la Science ou Tous en sciences, tous en scène !, et s'essaie à des supports de communication alternatifs comme la bande dessinée ou des capsules vidéo (ANR Mefo https://utmedia.univ-tours.fr/permalink /v126896fd79a9bz0dl6f/iframe/).

L'activité scientifique de l'unité SIMBA

Dans les années à venir, SIMBA continuera de s'organiser autour de deux axes scientifiques principaux : le développement durable via les solvants eutectiques naturels (Thématique NaDES) et la conception de nouvelles structures moléculaires d'intérêt (Thématique Synthèse).

L'intérêt de l'équipe pour le développement durable s'est accru depuis sa création en 2018 pour devenir un axe de recherche majeur. Il inclut le développement de procédés plus durables pour la synthèse et l'extraction de produits naturels et de co-produits, l'utilisation de produits plus sécuritaires et biosourcés avec une attention particulière pour les solvants.

Avec sept chimistes organiciens et thérapeutiques, la chimie de synthèse est au cœur des compétences de l'équipe SIMBA. Les collaborations avec des équipes impliquées en cancérologie et en infectiologie ont permis de renforcer l'axe Synthèse avec des projets appliqués et innovants, afin de répondre aux enjeux de santé publique.

SIMBA s'efforce de maintenir un équilibre entre recherche fondamentale et appliquée dans ses deux axes thématiques, afin de favoriser la création de savoir et illustrer comment la science peut contribuer à un avenir durable et plus sain.

1- Thématique NaDES : Solvants eutectiques naturels pour le développement durable

Les solvants organiques sont largement utilisés dans de nombreuses industries, mais leur impact environnemental et sur la santé humaine en font un sujet de préoccupation majeure pour le développement durable. Face à ces enjeux, le laboratoire SIMBA s'est engagé depuis 2018 dans l'étude des solvants eutectiques profonds naturels (NaDES), une alternative écologique prometteuse. Ces solvants, composés d'un accepteur et d'un donneur de liaisons hydrogène, présentent des propriétés physico-chimiques qui les rendent particulièrement intéressants pour une large gamme d'applications, notamment en chimie verte et en santé.

• Conception et Caractérisation des NaDES

L'un des principaux axes de recherche du laboratoire SIMBA concerne la conception et la caractérisation des NaDES de façon raisonnée utilisant une stratégie originale : Smart NaDES selection strategy (**Van Gheluwe *et al.*, 2024**). Cette démarche originale vise à éliminer les opérations d'élimination de solvants en appliquant des contraintes toxicologiques et réglementaires dès l'étape de sélection des matières premières de nos NaDES. La Smart Strategy combine la modélisation in silico, via l'approche COSMO-RS, et l'expérimentation en laboratoire. Une approche simplifiée utilisant des descripteurs simples modélisés par le logiciel COSMOTherm a montré une fiabilité supérieure aux indicateurs utilisés dans la littérature, et permet ainsi une bonne prédiction de mélanges pouvant former un NaDES ainsi que la sélectivité probable vis-à-vis de métabolites cibles. Ces approches ont été développées conjointement avec le Dr J. Jacquemin (Equipe MPN, Université Polytechnique Mohammed VI, Maroc).

La caractérisation des NaDES est cruciale pour comprendre leurs propriétés et les optimiser pour des applications spécifiques. Le laboratoire utilise une approche multi-techniques, incluant la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) pour déterminer le point eutectique, et des méthodes spectroscopiques (RMN, IR, RAMAN) pour analyser le réseau de liaisons hydrogène au sein des NaDES. Cette approche est développée au travers de collaborations interdisciplinaires avec le Département NMNS du CBM, l'UR PCM2E, ou l'ICMR de l'Université de Reims Champagne-Ardenne. Ces analyses permettent de mieux comprendre les interactions moléculaires qui déterminent les propriétés des NaDES, ouvrant la voie à la création de solvants sur mesure pour des applications spécifiques.

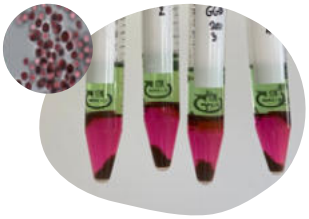
Le laboratoire SIMBA a également constitué une bibliothèque de NaDES, qui compte aujourd'hui environ 150 solvants de polarité intermédiaire ou hydrophobe. Cette bibliothèque est une ressource précieuse pour les projets de recherche en cours et futurs, permettant de tester et d'appliquer ces solvants dans divers contextes.

• Innovation Méthodologique et Procédés

L'innovation en méthodologie et procédés s'articule autour de deux thématiques principales : le développement de procédés extractifs et séparatifs, et l'innovation en synthèse organique.

• *Développement de Procédés : Sciences Extractives et Séparatives*

Dans le domaine des sciences extractives, le laboratoire explore des procédés multiphases innovants. Ces procédés permettent de maximiser l'efficacité des NaDES en réduisant le nombre d'opérations unitaires nécessaires pour extraire des biomolécules d'intérêt. Par exemple, l'utilisation de NaDES non miscibles dans des procédés multiphases a montré des résultats prometteurs pour l'extraction de microalgues comme la spiruline, en optimisant l'efficacité et la pureté des extraits obtenus (**Hilali *et al.*, 2024**).



Le laboratoire s'intéresse également à la chromatographie de partage centrifuge (CPC), une technique de purification basée sur la différence de partage des solutés entre deux phases liquides non miscibles. Les NaDES, en raison de leurs propriétés uniques, présentent des défis mais aussi des opportunités pour le développement de systèmes biphasés en CPC. En collaboration avec la société Gilson Purification, une gamme de solvants éco-compatibles, inspirée de la populaire gamme Arizona, a été développée et challengée pour la purification de substances naturelles dans un contexte plus durable. Un brevet est actuellement en cours de dépôt sur ce volet.

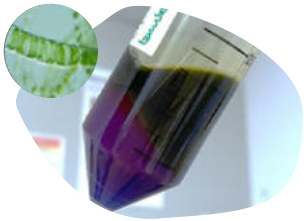
• *Innovation en Synthèse Organique*

Dans le domaine de la synthèse organique, le laboratoire SIMBA a exploré l'utilisation des NaDES, notamment pour des réactions de couplage Carbone-Carbone. Les NaDES peuvent remplacer avantageusement des solvants issus de la pétrochimie et plus toxiques, bien que leur viscosité pose des défis en termes d'agitation et d'homogénéisation du milieu réactionnel. Pour surmonter ces limitations, l'équipe a développé une approche combinant mécanochimie et NaDES, permettant de réduire considérablement les temps de réaction tout en maintenant une haute régiosélectivité (**Thiery *et al.*, 2023**). Cette approche prometteuse est en cours d'expansion pour inclure d'autres substrats et réactions de couplage, ainsi que d'autres technologies éco-compatibles pour la synthèse (micro-ondes, ultrasons).

• Applications des NaDES

• *NaDES en Bioraffinerie*

Le laboratoire a acquis une expertise reconnue dans l'utilisation des NaDES pour le développement de schémas de bioraffinerie, dans le cadre des projet EcoAlg et ANR DERMIC. Ces solvants sont utilisés pour valoriser différentes biomasses, avec des collaborations établies ou naissantes pour optimiser l'extraction de métabolites d'intérêt. Ce volet est développé dans le cadre d'un partenariat public-privé avec la société AquEcoCulture (Lamballe, France).



Nous travaillons actuellement au déploiement des procédés innovants développés dans le cadre des recherches précédentes pour une valorisation durable des co-produits issus de l'industrie agro-alimentaire et de la cosmétique-parfumerie, en partenariat avec des acteurs industriels du domaine. Un projet émergent concerne la valorisation d'un co-produit marin pour de nouveaux actifs cosmétique en partenariat avec le Pr R. Daniellou (AgroParisTech Orléans).

• *NaDES dans la Santé et le Bien-Être*

En cosmétique, le laboratoire SIMBA collabore sur des projets visant à intégrer les NaDES dans des formulations plus écologiques. Par exemple, le projet ANR DES4Skin (2023-2027) porté par le Pr E. Munnier (NMNS, CBM) vise à développer des NaDES adaptés aux exigences réglementaires pour être utilisés directement comme matières premières dans les formulations cosmétiques. L'objectif est de proposer des formulations plus vertes, avec un nombre réduit d'ingrédients, tout en améliorant la pénétration cutanée et la sensorialité des produits.

En infectiologie, les NaDES sont explorés pour leurs propriétés anti-infectieuses. Des recherches récentes ont montré que certains NaDES à base d'acides gras ont un effet bactériostatique sur Staphylococcus aureus, sans affecter les souches commensales du microbiote cutané (**Wils *et al.*, 2024**). Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Pr C. Bodet (LITEC, Poitiers). Le laboratoire explore également l'association de NaDES avec des γ-lactones pour développer des formulations thérapeutiques capables de traiter des infections résistantes aux antibiotiques, en collaboration avec le Dr E. Camiade (BRMF, ISP).

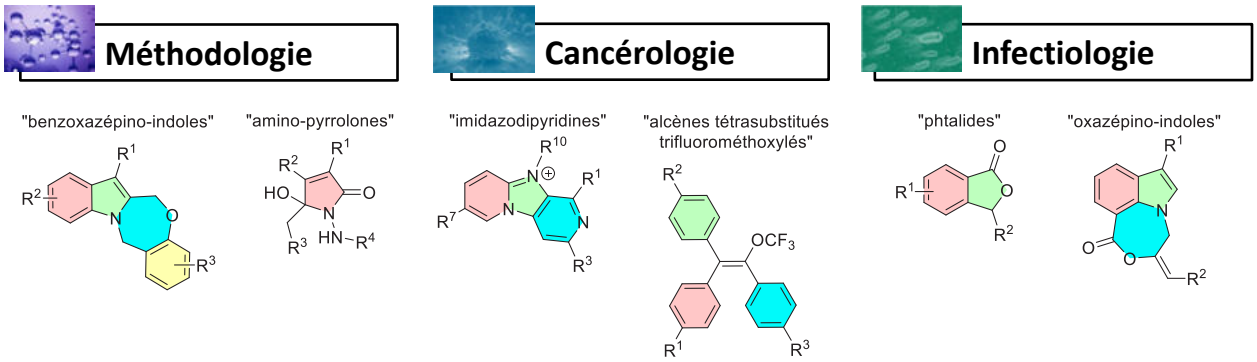
• *NaDES pour l'Art et le Design*

Enfin, le laboratoire SIMBA s'intéresse à l'utilisation des NaDES comme matériaux innovants dans l'art et le design. Actuellement, l'industrie utilise principalement des colles d'origine pétrochimique, mais les NaDES pourraient offrir une alternative plus écologique. En collaboration avec des partenaires du secteur du design, le laboratoire explore la possibilité de créer de

nouveaux matériaux à partir de colles naturelles associées à des biomasses, comme le collagène ou le mycélium. Ces matériaux pourraient être utilisés pour des applications architecturales et de design, offrant une alternative durable et innovante aux matériaux traditionnels. Ces travaux sont réalisés dans le cadre d'une Bourse de thèse Art & Sciences en partenariat avec la société Hors Studio.

2- Thématique Synthèse : Design de nouvelles structures moléculaires d'intérêt

La laboratoire SIMBA est fortement investi dans le développement de méthodologies pour la synthèse de nouvelles structures moléculaires à visées thérapeutiques, notamment des hétérocycliques azotés ou oxygénés et des systèmes polyinsaturés fluorés.



• Synthèse et pharmacomodulation de composés hétérocycliques

L'exploration de nouvelles approches synthétiques en chimie hétérocyclique, tant pour la recherche fondamentale que pour des applications, reste un enjeu pour découvrir de nouvelles structures originales et améliorer les méthodologies connues. Ainsi l'équipe SIMBA travaille sur de nombreuses structures de type benzoxazépino-indoles, amino-pyrrolones, imidazodipyridines, pthalides, oxazépino-indoles… dont certaines présentent des applications en cancérologie ou en en infectiologie. Une grande partie des composés synthétisés par l'équipe SIMBA viennent alimenter la chimiothèque nationale et sont à disposition de la communauté scientifique.

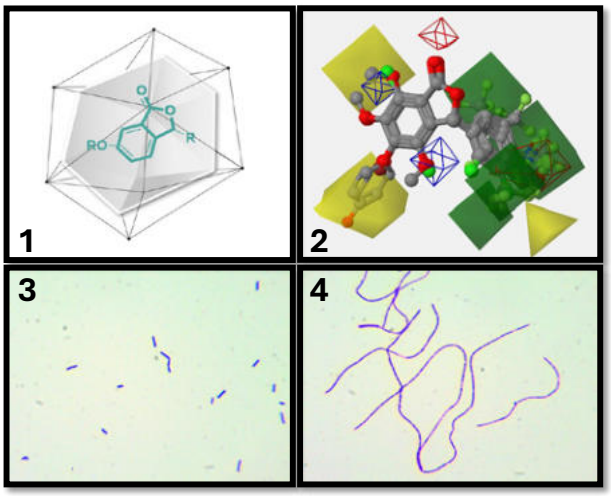
• *Quelques exemples…*

La pharmacomodulation d'imidazodipyridines a permis de mettre en évidence les propriétés anti-prolifératives et anti-migration de ces structures à l'encontre de lignées cancéreuses humaines (collaboration avec les équipes N2C puis T2I - UT). Des potentiels d'inhibition de la migration cellulaire d'environ 60%, ont été obtenus sur la lignée cellulaire de mélanome humain MDA-MB-435s, à une concentration de 1 µM. Ces résultats sont particulièrement intéressants au regard des données de la littérature dans le même domaine.

La mise au point d'une réaction d'iodocyclisation régio- et stéréosélective sur des dérivés d'indoles a permis la synthèse de nouvelles structures tricycliques qui ont ensuite été diversement fonctionnalisées par des réactions de couplage C-C. L'évaluation de leur activité contre *Mycobacterium tuberculosis* a montré que ces hétérocycles, et plus particulièrement la structure « oxazépino-indole », sont de nouveaux inhibiteurs de la croissance de *M. tuberculosis in vitro* (collaboration IRIM-Montpellier et CBO -Namur, Belgique).

• *Zoom sur les phtalides et leur potentiel anti-infectieux*

Les pathogènes nosocomiaux tels que *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* résistants à de nombreux antibiotiques, représentent un problème de santé public majeur nécessitant le développement de nouvelles molécules antibiotiques. C'est dans ce contexte que notre équipe, en collaboration avec l'équipe « Bactéries et Risque Materno-



1: Motif phtalide; 2: modèle de RSA
3: *B. subtilis* témoin; 4: *B. subtilis* avec phtalide

Fœtal » (UMR 1282, UT), développe des synthèses de phtalides naturels et de leurs analogues aux propriétés antibactériennes. Certains d'entre eux, dont la cytosporone E, qui est un métabolite secondaire provenant d'un champignon endophyte, ont montré une activité vis-à-vis des souches précédemment citées. Des analogues de la cytosporone E qui présentent d'excellentes activités contre des souches de *S. aureus* résistants à la méticilline, mais qui sont inactifs contre les bactéries à Gram négatif, ont été mis en évidence. Les travaux menés ensuite ont permis de nouvelles voies d'accès rapides et efficaces à ces produits naturels et à leurs analogues, d'améliorer les propriétés antibiotiques et de diminuer la toxicité cellulaire par rapports aux molécules naturelles. Les mécanismes de résistance chez ces bactéries impliquant certaines pompes à efflux ont été clairement identifiés. De nouvelles pharmacomodulations des composés « lead » guidées par des études de QSAR en collaboration avec le Pr. Ragno (Université de Rome, Bourse mobilité Biotechnocentre) sont actuellement en cours dans le but d'obtenir des composés antibiotiques à spectre large.

• Synthèse de nouvelles briques moléculaires fluorées

L'atome de fluor, grâce à ses propriétés uniques (rayon de Van der Waals réduit, forte électronégativité, grande affinité avec le carbone et caractère hydrophobe), modifie profondément les propriétés physiques, chimiques et biologiques des molécules organiques auxquelles il est incorporé. Plus de 20 % des nouvelles molécules thérapeutiques contiennent aujourd'hui du fluor, en raison de son rôle central en chimie médicinale. Historiquement, le groupement trifluorométhyle (CF_3) a été largement utilisé depuis les années 1950, mais d'autres groupements fluorés émergents sont désormais développés, tels que les groupements OCF_3 ou SCF_3, qui présentent des propriétés encore plus intéressantes.

Dans ce contexte, l'équipe SIMBA s'est engagée à développer des briques moléculaires innovantes, fonctionnalisées avec ces groupements fluorés émergents. Nous avons déjà conçu des synthons éthyléniques trifluorométhoxylés, dont la réactivité a été finement étudiée à travers des réactions de couplages pallado-catalysés. Cela a conduit, grâce à un contrôle rigoureux de la régiosélectivité, à la formation de structures polycycliques uniques, sous la forme d'un seul isomère. À ce jour, environ une centaine de molécules trifluorométhoxylées ont été synthétisées avec des applications potentiellement prometteuses, notamment en oncologie, certaines d'entre elles présentant une activité inhibitrice notable sur les entrées de calcium impliquées dans la migration et la prolifération des cellules cancéreuses du sein (MCF-7, T-47D) ou de l'ovaire (SKOV-3). Deux composés particulièrement prometteurs, identifiés pour leur effet inhibiteur supérieur à 80%, sont actuellement en cours d'étude in vivo dans un modèle murin.

Ces approches pluridisciplinaires ont été développées en collaboration avec l'équipe N2Cox de l'Université de Tours (M. Potier-Cartereau et C. Vandier). Le projet actuel vise à élargir ces recherches en explorant de nouveaux analogues difluorométhoxylés et thiotrifluorométhylés, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives en synthèse organique et pour des applications thérapeutiques. Deux projets majeurs ont été financés à cet effet : APR-NOVATOR (2019-2022) et APR-CHEMICAL (2022-2024), ainsi qu'un soutien de la Ligue contre le cancer en 2022. Ces financements témoignent de l'intérêt croissant pour ces molécules dans la recherche pharmaceutique.

Bibliographie

Hilali, S.; Van Gheluwe, L.; Yagmur, M.; Wils, L.; Phelippe, M.; Clément-Larosière, B.; Montigny, B.; Jacquemin, J.; Thiery, E.; Boudesocque-Delaye, L. NaDES-based biorefinery of Spirulina (Arthrospira platensis): A new path for sustainable high value-added metabolites. Separation and Purification Technology, **2024**, 125123.
https://doi.org/10.1016/j.seppur.2023.125123

Thiery, E.; Delaye, P.-O.; Thibonnet, J.; Boudesocque-Delaye, L. Mechanochemical Suzuki-Miyaura Cross-Coupling with Natural Deep Eutectic Solvent as Liquid-Assisted Grinding Additive: merging two fileds for a greener strategy. Eur J. Org. Chem., **2023**, e202300727.
https://doi.org/10.1002/ejoc.202300727

Van Gheluwe, L.; Odou, S.; Yagmur, M.; Thery-Kone, I.; Phelippe, M.; Chevalley, A.; Boudesocque-Delaye, L. Single-step extraction/pre-formulation process for B-phycoerythrin using glycerol-based eutectic solvents: A step toward more sustainable production of phycobiliproteins. Sustainable Chemistry and Pharmacy, **2024**, 40, 101654.
https://doi.org/10.1016/j.scp.2024.101654

Wils, L.; Yagmur, M.; Bellin, N.; Phellipe, M.; Chevalley, A.; Bodet, Boudesocque-Delaye, L. Innovative Alkanediol-Based Eutectic Solvents for Extracting/Pre-Formulating Dermatologically Valuable Free Fatty Acids from Spirulina and Porphyridium Cakes. Marine Drugs, **2024**, 22(6), 281.
https://doi.org/10.3390/md22060281

Contact : Jérôme Thibonnet,
Directeur de l'équipe SIMBA
UFR Sciences Pharmaceutiques
31 avenue Monge
37200 TOURS
Email : *jerome.thibonnet@univ-tours.fr*
Site web : https://simba.univ-tours.fr/

« Biologie des Oiseaux et Aviculture » (BOA), UMR 0083 INRAE / Université de Tours

Dans un contexte Européen visant à concilier l'efficience des productions animales avec la préservation de l'environnement, la santé et le bien-être des animaux, et la qualité des produits, l'UMR BOA propose et évalue des innovations au service de l'élevage et de la sélection. Les recherches portent en priorité sur l'efficacité d'utilisation de ressources alimentaires diversifiées par les animaux, l'amélioration de leurs capacités d'adaptation et de leur robustesse pour accompagner la transition des systèmes d'élevage et faire face au changement climatique, et la maîtrise de la qualité des œufs et de la viande. L'unité, qui associe généticiens et physiologistes, possède des expertises complémentaires qui permettent le développement d'études à différents niveaux de régulation (génétique, transcriptomique, épigénétique, protéique, métabolique, physiologique) et la compréhension des interactions entre fonctions.

Structuration et expertises

La Station de Recherches Avicoles créée en 1951 à Jouy-en-Josas a été décentralisée à Nouzilly (à 20 kms au Nord de Tours) en 1969. Elle a été divisée en 1994 en une Unité de Recherches Avicoles (URA) et une Unité Expérimentale Avicole indépendantes (aujourd'hui devenue Pôle d'Expérimentation Avicole de Tours, PEAT). En 2018, l'URA s'est associée avec l'Université de Tours en intégrant 3 enseignants-chercheurs et est devenue Unité Mixte de Recherche (UMR). Dédiée aux recherches en biologie des oiseaux et aviculture, l'UMR BOA est sous la tutelle des départements INRAE PHysiologie Animale et Système d'Elevage (PHASE) et Génétique Animale (GA), et de l'Université de Tours. Son effectif permanent est d'environ 45 agents, dont 17 chercheurs, 3 enseignants-chercheurs, 9 ingénieurs, 15 techniciens et assistants-ingénieurs. Elle accueille en moyenne une quinzaine de contractuels par an, dont une dizaine de doctorants et post-doctorants. Elle est organisée en 3 équipes de recherche : Génétique, nutrition, systèmes (GENUTS), Métabolisme des oiseaux, qualité et adaptation (MOQA) et Biologie de l'œuf et physiologie de la poule (BOPP). Les disciplines scientifiques de l'unité sont multiples : génétique quantitative, génomique, épigénétique, nutrition et métabolisme, physiologie de l'adaptation, biologie du muscle et technologie de la viande, physiologie des tissus reproducteurs, développement embryonnaire, biochimie moléculaire et structurale des protéines, analyse de données haut-débit, modélisation et statistique, biologie prédictive, évaluation multicritère. Nos expertises techniques sont la zootechnie, la biochimie, la biologie moléculaire, l'histologie, la culture cellulaire, les analyses physico-chimiques. Les équipes de BOA travaillent en forte interaction avec le Pôle d'Expérimentation Avicole de Tours (PEAT) qui jouxte l'unité mais expérimentent aussi sur l'UE Elevage Alternatif et Santé du Magneraud près de Niort (EASM) et ponctuellement avec l'UE Palmipèdes à Foie Gras (PFG) située à proximité de Mont de Marsan. Notre unité accueille depuis plus de 20 ans dans ses locaux une vingtaine d'agents de l'Institut Technique de l'Aviculture (ITAVI) et du Syndicat

des Sélectionneurs Avicoles et Aquacoles Français (SYSAAF) avec lesquels elle développe des recherches à visée opérationnelle, notamment dans le cadre de l'Unité Mixte Technologique BECOME (Bien-être, Eleveurs, COnsommateurs et MarchEs) qu'elle coanime.

Enjeux et stratégie scientifiques

Malgré le dynamisme des filières avicoles, leur avenir dépend de leur capacité à répondre aux exigences de moindre impact environnemental et d'une meilleure prise en compte du bien-être de l'animal, tout en intégrant la durabilité économique et les contraintes liées au changement climatique et aux risques épidémiques. Dans ce contexte, nos recherches s'articulent autour de trois axes partagés par les trois équipes de l'unité : (1) Caractériser les mécanismes physiologiques, moléculaires et génétiques qui sous-tendent les grandes fonctions biologiques de l'oiseau (digestion, métabolisme, croissance et développement, plasticité, biologie du muscle, formation et fonction de l'œuf), (2) Proposer des outils de phénotypage des caractères d'intérêt, au travers du développement d'indicateurs ou de biomarqueurs utilisables en sélection ou en élevage et (3) Intégrer les connaissances et les outils pour l'étude des interactions entre fonctions et l'évaluation de la multi-performance des systèmes.

Crédit Photo Sandrine Grasteau

Recherche de l'équipe GENUTS (Génétique, Nutrition, Systèmes)

L'équipe GENUTS associe physiologistes et généticiens dont les travaux ont pour objectif de contribuer à la transition agroécologique des systèmes d'élevage avicoles grâce à une approche pluridisciplinaire mettant à profit la diversité des ressources alimentaires et des génétiques animales. Ceci passe par une meilleure compréhension des conditions et des mécanismes permettant la coadaptation de l'animal et de son environnement, qu'il soit alimentaire ou d'élevage, que l'équipe aborde selon 3 axes principaux :

Axe 1. Aliment et Ressources : il s'agit d'identifier et de caractériser de nouvelles matières premières et aliments d'intérêt tant sur le plan nutritionnel que de l'efficience globale des systèmes d'alimentation, en intégrant les impacts sur l'environnement, les performances, la santé et le bien-être des animaux, la qualité des produits, et en considérant la diversité des animaux et des modes de production (plus ou moins extensifs).

Axe 2. Processus biologiques d'adaptation à l'aliment : l'objectif est de mieux comprendre les déterminants de la fonctionnalité digestive et leur régulation par la génétique et l'alimentation, avec une priorité sur les mécanismes de programmation nutritionnelle précoce. Sont également explorées les relations entre fonctions digestive, musculaire et osseuse dans différents contextes génétiques et alimentaires, afin d'aborder la gestion des compromis entre fonctions.

Axe 3. Multi-performance et durabilité des systèmes : les compétences multidisciplinaires de l'équipe en nutrition, génétique et analyse des systèmes sont mises à profit au sein de projets multi-acteurs associant chercheurs, professionnels et société civile pour accompagner la transition des systèmes d'élevage et de

sélection. L'objectif est de prendre en compte dans l'évaluation de nouvelles pratiques l'efficience économique et environnementale, mais également l'acceptabilité sociale avec un renforcement des travaux sur la génétique du comportement.

Animation : ***Agnès Narcy et Sandrine Mignon-Grasteau***

Recherche de l'équipe MOQA (Métabolisme des Oiseaux, Qualité, Adaptation)

Les objectifs de l'équipe MOQA sont de préserver la santé et le bien-être des animaux en renforçant leur robustesse, de maîtriser les qualités nutritionnelles, technologiques, sensorielles des viandes, et de rechercher des compromis entre fonctions adaptatives et productives pour un élevage avicole durable et éthique. Ses travaux portent sur la compréhension des mécanismes contrôlant les capacités d'adaptation et de production de l'animal, l'utilisation métabolique des nutriments, la biologie musculaire et la qualité des viandes. Ses objectifs prioritaires sont de :

Renforcer la robustesse du jeune animal pour préserver sa santé, son bien-être et son développement : il s'agit de mieux comprendre l'effet des conditions précoces, y compris in ovo, sur la physiologie des poussins, les régulations

Crédit Photo Thierry Moreau

métaboliques et les mécanismes cellulaires et épigénétiques associés, et d'identifier des voies d'amélioration en lien avec la nutrition périnatale, le statut énergétique des reproducteurs, les conditions d'incubation ou de démarrage en élevage, avec un focus sur la programmation métabolique.

Contribuer à des pratiques d'expérimentation, d'élevage et de sélection plus éthiques et favorables au bien-être et à la santé animale : ceci passe par l'identification de nouveaux biomarqueurs peu ou non invasifs du métabolisme, du statut redox, et de l'inflammation, que l'équipe met au regard de nouvelles pratiques comme l'éclosion à la ferme, l'automédication des volailles à base d'extraits naturels de plantes, l'utilisation de souches à double fin comme alternative à l'élimination des poussins mâles de souches ponte, et la prédiction de nouveaux critères de sélection tel que le comportement exploratoire des poulets.

Comprendre les mécanismes d'élaboration de la qualité des viandes et évaluer l'impact des évolutions des pratiques : sont étudiés en priorité les mécanismes moléculaires qui contrôlent le métabolisme énergétique et le renouvellement cellulaire des muscles, deux déterminants majeurs de la qualité des viandes de volailles. Les travaux intègrent également le développement d'outils innovants de phénotypage peu ou non invasifs et l'évaluation multicritère des modes de production, en prenant notamment en compte les différentes facettes de la qualité des viandes.

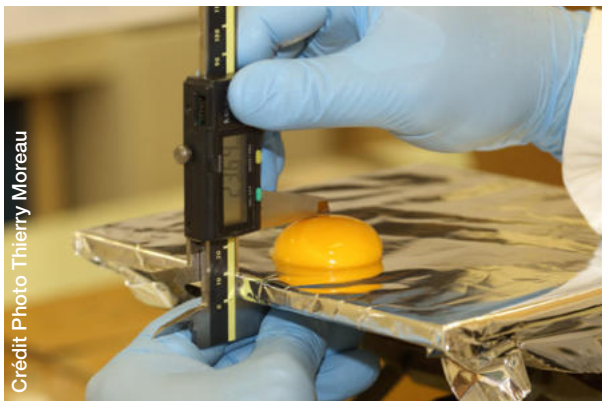
Animation : ***Sonia Métayer-Coustard et Sophie Tesseraud***

Recherche de l'équipe BOPP (Biologie de l'Œuf et Physiologie de la Poule)

Le premier objectif de l'équipe est de produire des connaissances fondamentales sur la physiologie de la poule pondeuse et les fonctions biologiques de l'œuf. Le deuxième est d'améliorer la durabilité de l'élevage des poules pondeuses et de la production des œufs en 1) identifiant des marqueurs de qualité des œufs (de consommation et à couver), 2) améliorant les pratiques de production des poules pondeuses, et 3) optimisant les pratiques de conservation des œufs et d'incubation. Le projet de l'équipe se décline en 3 volets :

L'étude de l'homéostasie calcique en lien avec la santé osseuse de la poule pondeuse, la qualité de la coquille et celle du squelette de l'embryon : l'objectif est de comprendre les mécanismes physiologiques impliqués dans le transfert des minéraux de l'intestin à l'os de la poule, de l'os à la coquille de l'œuf, et de la coquille au squelette de l'embryon. Sont explorés l'effet de l'âge des poules, et des stratégies alimentaires qui permettent de préserver la santé osseuse de la poule tout en garantissant le maintien de la qualité de la coquille et celle du squelette du futur poussin.

L'étude de la formation et des fonctions biologiques de l'œuf : Ce volet intègre l'étude des profils d'expression des tissus impliqués dans la fonction de ponte, mais aussi la caractérisation structurale, physicochimique et biochimique des différentes structures et molécules de l'œuf. Ces travaux, sur l'œuf de consommation et à couver, bénéficient d'approches de biologie comparée entre souches/races de poules ou autres espèces d'oiseaux. Certaines activités (antimicrobiennes notamment) peuvent faire l'objet d'une valorisation en santé humaine (alternatives aux antibiotiques) et en agroalimentaire (conservateurs).


Crédit Photo Thierry Moreau

Qualité des œufs : La qualité sanitaire des œufs de consommation repose en grande partie sur l'intégrité de la coquille et des structures internes de l'œuf (blanc et membrane vitelline notamment) qui limitent la pénétration et le développement des pathogènes. Les indicateurs de qualité sont étudiés en lien avec les conditions d'élevage des poules et de conservation des œufs. Concernant les œufs à couver, les enjeux sont d'optimiser le développement de l'embryon, en adaptant notamment les conditions de stockage et d'incubation, mais aussi d'identifier des marqueurs du sexe de l'embryon pour aider au développement de nouveaux outils de sexage in ovo (qui comme l'élevage de souches à doubles fin » est une alternative à l'élimination des poussins mâles de souche Ponte).

Animation : *Sophie Réhault-Godbert*

Un engagement fort dans le partenariat et le pilotage de projets multi-acteurs nationaux et internationaux

Les chercheurs de l'unité sont fortement engagés dans le partenariat, qu'il soit académique ou socioéconomique. L'unité accueille régulièrement des scientifiques étrangers et a renforcé ses actions à l'international grâce au pilotage et copilotage de deux consortiums européens (H2020 PPILOW et INTAQT) et à la création d'un Laboratoire International Associé (LIA) avec l'université Laval au Québec et AgroParisTech qui favorise l'échange d'étudiants. Par ailleurs, l'unité est membre de l'institut Carnot France Futur Elevage qui promeut le partenariat avec les entreprises, et copilote avec l'ITAVI l'UMT BECOME labellisée pour une durée de 5 ans (2023-2027).

Le projet **H2020 PPILOW** - «Poultry and PIg Low-input and Organic production systems' Welfare» a pour objectif la co-conception d'innovations pour améliorer le bien-être des volailles et des porcs élevés dans des systèmes de production biologiques et plein air, grâce à une approche multi-acteurs et participative mise en œuvre par 23 partenaires dans 9 pays européens. L'ensemble des acteurs des chaînes de production, citoyens et scientifiques sont impliqués. Les innovations les plus prometteuses sont testées dans des élevages commerciaux en réalisant des évaluations multicritères mobilisant le concept « One Welfare » (https://ppilow.eu/).

Les nouvelles connaissances scientifiques acquises sur le bien-être des animaux guident l'évolution des systèmes et des pratiques d'élevages. **L'UMT BECOME** a vocation à expliciter et à vulgariser la définition du bien-être pour permettre une appropriation large au sein des filières de volailles, lapins et poissons. L'UMT BECOME propose ainsi, via un partenariat entre recherche académique et institut technique sur le site de Nouzilly, d'améliorer le bien-être des petits animaux, en réponse aux demandes citoyennes, tout en préservant les marchés, la compétitivité des filières et l'environnement.

Le 1er juin 2023, INRAE, l'université Laval (Québec), et AgroParisTech ont annoncé la création du **Laboratoire International Associé Nutri-Mod**. Il vise à améliorer la durabilité des élevages de porcs et volailles, en Europe et au Canada en combinant les expertises des trois institutions. Le LIA Nutri-Mod adopte une approche innovante multicritères, prenant en compte les aspects économiques et environnementaux, le bien-être animal, la qualité des produits animaux, et l'intégration des activités agricoles dans leur environnement social. L'un des principaux objectifs est d'identifier des matières premières alimentaires qui ne concurrencent pas l'alimentation humaine et soient durables du point de vue de la production et de l'utilisation des ressources.

Le projet **H2020 INTAQT** – "INnovative Tools for Assessment and Authentication of chicken meat, beef and dairy products' QualiTies" vise à fournir des outils et des connaissances aux acteurs de la chaîne agroalimentaire, leur permettant de caractériser, d'authentifier et d'améliorer la qualité des produits issus de la diversité des élevages européens (lait, bœuf, poulet). Le projet, basé sur une approche participative impliquant tous les acteurs, depuis les agriculteurs jusqu'aux consommateurs, a pour ambition de promouvoir des pratiques d'élevage adaptées à la diversité des modes d'élevage européens, qui permettent de produire des aliments sûrs, sains et savoureux tout en assurant un revenu décent aux éleveurs et en respectant le bien-être animal et l'environnement (https://h2020-intaqt.eu/)

Contacts :

Cécile BERRI & Elisabeth Le Bihan-Duval

Directrice & directrice adjointe de l'unité BOA Biologie des oiseaux et aviculture (BOA), UMR 0083 INRAE / Université de Tours

cecile.berri@inrae.fr & *elisabeth.duval@inrae.fr*

https://boa.val-de-loire.hub.inrae.fr/

La conception *in silico* de nouveaux médicaments : une approche par fragments

I- Le FBDD, une histoire récente

Même si dès l'essor de la chimie médicinale, les molécules étaient conçues par enchainement de groupements chimiques plus ou moins volumineux, la conception de médicaments par la méthode des fragments ou *Fragment-Based Drug Design* (FBDD) est une méthode récente ayant émergée au début des années 2000, principalement dans le secteur de la recherche pharmaceutique **[1]**.

Le principe de cette méthode consiste à rechercher par criblage, qu'il soit expérimental ou virtuel, des fragments présentant une affinité pour une cible thérapeutique visée. Une fois identifiés, ces fragments sont développés et optimisés afin de former une molécule de meilleure affinité (Figure 1). Trois stratégies principales sont utilisées pour le développement de molécules actives à partir des fragments identifiés par criblage **[2]** :

• le grandissement de fragment (*growing*) : méthode la plus largement utilisée, elle consiste à ajouter des groupements chimiques en interaction avec les résidus du site de liaison au fragment identifié afin d'augmenter sa capacité à se fixer à sa cible thérapeutique, et donc, son activité biologique.

• la fusion de fragments (*merging*) : cette stratégie nécessite l'identification de plusieurs fragments recouvrant partiellement les mêmes points d'interaction du site de fixation de la cible thérapeutique. Les fragments possédant cette caractéristique peuvent être combinés ou fusionnés entre eux afin de constituer une molécule de meilleure affinité.

• la liaison de fragments (*linking*) : son principe repose sur l'ajout d'un lieur ou d'une liaison (*linker*) entre deux fragments affins avec la cible thérapeutique et proches dans le site de fixation pour créer une molécule à l'activité biologique renforcée.

❶ Pourquoi des fragments ?

Traditionnellement, la recherche de candidats médicaments fait intervenir des collections de molécules, aussi appelées chimiothèques, plus ou moins grandes et diverses, au sein desquelles on cherche à identifier des « touches » (*hits*), c'est-à-dire des composés présentant une activité minimale sur la cible biologique d'intérêt et pouvant servir de point de départ au développement d'un médicament. Avec l'avènement de technologies toujours plus performantes, tant dans les méthodes de criblage que dans les méthodes de synthèse et de production à grande échelle des composés, le criblage à haut débit (HTS : *high throughput screening*) de chimiothèques de plusieurs dizaines de milliers de composés se pratique en routine dans les entreprises pharmaceutiques dès la fin des années 1990. Pourtant, malgré ces avancées remarquables, « l'espace chimique » qui constitue l'ensemble des molécules qui pourraient être potentiellement créées, est encore insuffisamment exploré.

En ne se limitant qu'aux molécules répondant aux règles de biodisponibilité par voie orale (règles de Lipinski) **[3]**, ce nombre de molécules pouvant potentiellement exister est estimé à 10^{60}, soit un nombre bien supérieur à celui des étoiles qui occupent aujourd'hui l'Espace – non plus chimique mais celui qui nous entoure et que les agences spatiales peinent, elles aussi, à explorer.

Bien que cela semble contre-intuitif, réduire la taille des molécules permet de couvrir plus efficacement et plus largement l'espace chimique. En effet, les criblages à haut débit ont un taux de succès très faible, c'est-à-dire que la plupart des molécules testées se révèlent inactives. Se limiter par exemple aux molécules de moins de 15 atomes lourds réduit considérablement le nombre de molécules à cribler

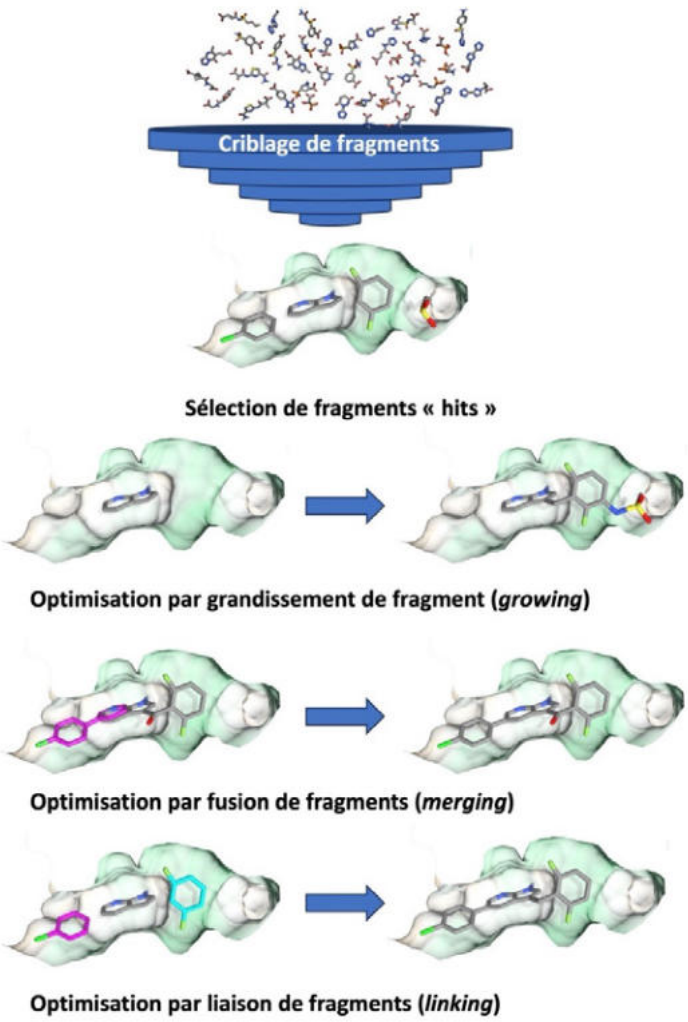


Figure 1. Protocole général de la méthode de conception de médicaments à partir de fragments (FBDD)

mais permet par combinaison et optimisation des fragments de couvrir un grand espace chimique. Ainsi, le criblage de quelques milliers de fragments permet d'identifier des structures chimiques plus diverses que celles issues du criblage d'une chimiothèque de millions de molécules contenant une similarité moléculaire importante et donc une forte redondance structurale. Une fois réassemblés, ces fragments vont constituer des molécules souvent plus diversifiées structuralement. Le criblage de chimiothèques de fragments constitue une exploration de l'espace chimique ciblée sur la diversité.

❷ Qu'est-ce qu'un (bon) fragment ?

On entend par fragments des molécules de petite taille, comprenant généralement moins de 20 atomes lourds, peu complexes et de faible masse moléculaire. Par analogie avec la règle de Lipinski, aussi nommée « règle des 5 », qui permet d'identifier les composés dits *drug-like*, c'est-à-dire ayant une bonne biodisponibilité orale, à partir de descripteurs structuraux et physicochimiques, une définition d'un fragment a été établie par Congreve *et al.* sous le nom de « règle des 3 » **[4]**. Selon ces auteurs, la masse moléculaire d'un fragment doit être au plus de 300 Da, la valeur de son ClogP (coefficient de partition octanol/eau calculé) ne doit pas être supérieur à 3 et le fragment ne doit pas contenir plus de 3 groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène. Deux critères supplémentaires sont fréquemment pris en compte pour définir les fragments, à savoir une aire de la surface polaire (PSA) inférieure à 60 Å^2 et moins de 3 liaisons « rotables ». Il ne s'agit toutefois pas de règles absolues mais plutôt de guides pour aider à la sélection de fragments pertinents, et nombre de chimiothèques de fragments contiennent des molécules dont la masse moléculaire dépasse par exemple le seuil de 300 Da.

Mais plus qu'aux critères définissant ce qui fait d'une molécule un bon fragment, la FBDD se focalise sur les critères qui font d'un fragment une bonne « touche ». En effet, de par leur taille réduite, les fragments se lient aux cibles protéiques avec une affinité moindre que celle d'une « touche » classique issue d'un criblage HTS. Aussi le seul critère de l'affinité ne suffit pas à définir une bonne « touche » pour un fragment. C'est pourquoi, au début des année 2000, le concept de *ligand efficiency* (LE) a été introduit **[5]**. Le calcul de ce paramètre LE se fait en divisant l'énergie de liaison du complexe fragment-protéine cible par le nombre d'atomes lourds contenus dans le fragment. Dans certains cas, le caractère lipophile (ClogP) du fragment est également pris en compte dans le calcul du LE. On peut ainsi comparer l'activité de différentes molécules en tenant compte de leurs tailles respectives et évaluer de ce fait la qualité de l'interaction formée avec la cible. Cela peut notamment fortement impacter les étapes d'optimisation futures. Ainsi, si un chimiste médicinal choisi un point de départ plus efficace, c'est-à-dire disposant d'une grande force d'interaction eut égard à sa taille, il lui sera possible d'ajouter davantage de groupements chimiques avant que la molécule

finale n'atteigne une taille critique où des propriétés comme la stabilité métabolique ou la solubilité peuvent devenir problématiques.

❸ Les succès du FBDD

Depuis la mise sur le marché en 2011 du vemurafenib **[6]**, premier médicament approuvé issu d'approches FBDD, six autres composés ont été approuvés et une cinquantaine de composés sont actuellement en essais cliniques. Ces 6 molécules, issues de la FBDD et développées par des entreprises pharmaceutiques comme Plexxicon, Novartis, AstraZeneca, Astex ou encore Johnson&Johnson, sont le pexidartinib **[7]**, l'erdafitinib **[8]**, le venetoclax **[9]**, le sotorasib **[10]**, l'asciminib **[11]** et le capivasertib **[12]**. Il est à noter que parmi ces 7 médicaments, 5 sont des inhibiteurs de protéines kinases, des cibles thérapeutiques d'intérêt impliquées dans de nombreux cancers.

II- Frags2Drugs ou la conception « à façon » d'inhibiteurs de protéines kinases

Le processus de développement d'un candidat médicament est un processus long et complexe pour lequel les approches informatiques demeurent des alternatives efficaces. L'approche FBDD ne fait pas exception à la règle et différentes approches *in silico*, complémentaires des criblages expérimentaux de fragments, ont vu le jour afin d'aider les expérimentalistes dans leurs choix d'optimisation.

C'est dans ce cadre que, dans l'équipe de Bioinformatique Structurale et Chémoinformatique (SB&C) du laboratoire ICOA UMR7311 Université d'Orléans-CNRS, nous avons développé l'outil **Frags2Drugs**, dont l'objectif est la conception in silico d'inhibiteurs innovants de protéines kinases.

Les protéines kinases constituent l'une des plus vastes familles de protéines, représentant presque 2% du génome humain. Il existe en effet plus de 500 protéines kinases humaines. Les protéines kinases interviennent dans la régulation de la plupart des voies métaboliques et des processus cellulaires. Elles jouent de ce fait un rôle important dans de nombreuses pathologies humaines telles que cancers, maladies neuronales ou inflammation. En plus de constituer des cibles thérapeutiques d'intérêt, les protéines kinases possèdent la particularité d'avoir, au sein de leur famille, une structure tridimensionnelle très conservée, notamment au niveau du site de fixation de l'ATP (Figure 2). Du fait de leur intérêt en tant que cibles thérapeutiques, elles ont été très étudiées et il existe de nombreuses structures résolues de ces protéines dans la RCSB, la base de données regroupant les structures protéiques résolues expérimentalement, principalement par cristallographie aux rayons X (https://www.rcsb.org).

Tirant profits de ces différents avantages, nous avons superposé l'ensemble des structures tridimensionnelles de complexes protéine kinase/petite molécule disponibles dans un même référentiel puis nous avons utilisé des méthodes de fragmentation afin de découper cet ensemble de petites molécules en fragments. Nous avons ainsi pu constituer une base de données relationnelle de fragments, déjà positionnés dans des localisations optimales du site de fixation des protéines kinases, en utilisant une méthode basée sur les graphes notamment employée par les réseaux sociaux. Cette base de données nous permet ainsi de retrouver très rapidement toutes les connexions possibles entre chaque fragment. A partir d'un fragment initial, appelé graine, l'outil **Frags2Drugs** crée rapidement un ensemble de molécules compatibles avec le site de fixation de la protéine kinase d'intérêt. Des filtres personnalisés permettent également de guider l'outil **Frags2Drugs** vers la création de ligands avec les propriétés moléculaires désirées (Figure 3).

Figure 2. Superposition des structures tridimensionnelles des différentes protéines kinases humaines.

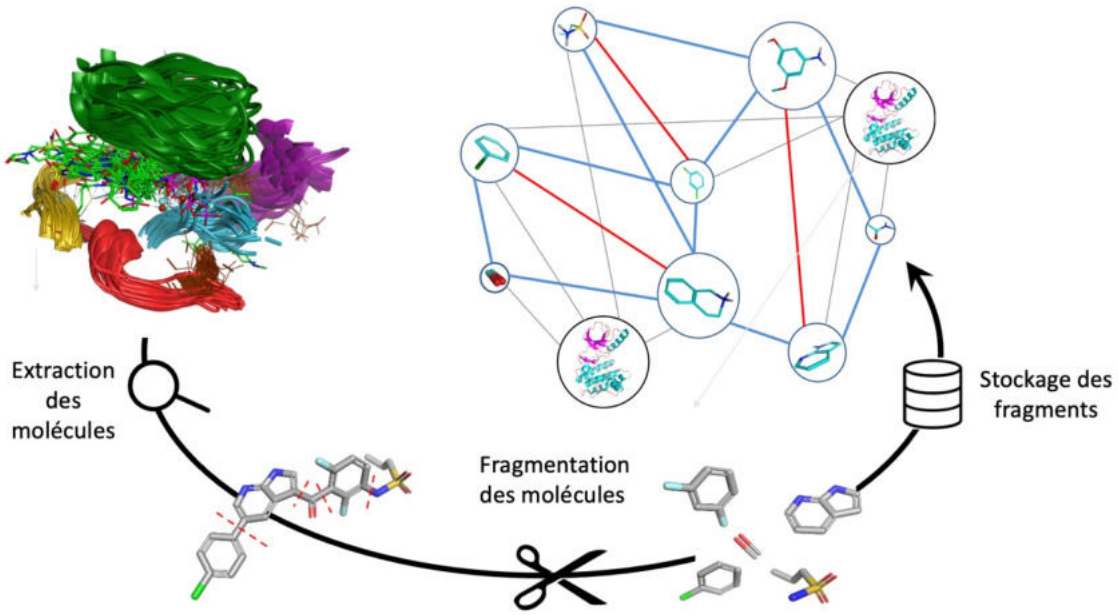


Figure 3. Représentation schématique de la méthode de l'outil Frags2Drugs

La méthode de l'outil **Frags2Drugs** a d'abord été validée en reconstruisant les inhibiteurs co-cristallisés dans les protéines kinases puis appliquée dans des projets en oncologie pour aider au développement de nouveaux inhibiteurs, dont un macrocycle. Cette méthode a déjà été validée sur plusieurs protéines kinases dont DYRK1A en collaboration avec Thierry Besson du laboratoire COBRA (Université de Rouen Normandie, INSA Rouen Normandie, CNRS, UMR 6014), PIM1 avec Caroline Denevault-Sabourin du laboratoire CEPR (Université de Tours, Inserm, UMR 1100), RIOK2 avec Sylvaine Renault du laboratoire iBrain (Université de Tours, Inserm, UMR1253) et c-Abl et B-Raf deux projets internes à l'ICOA. **Frags2Drugs** est accessible à la communauté scientifique sur la plateforme de l'équipe : http://frags2drugs.icoa.fr.

III- Vers le protéome…

Aujourd'hui, nous souhaitons poursuivre ce projet et l'étendre à l'ensemble du protéome. Cependant, la méthodologie utilisée dans **Frags2Drugs** semble difficilement applicable aux autres familles de protéines. En effet, la conception de la base de données relationnelle de fragments, pierre angulaire du projet, repose entièrement sur la particularité des protéines kinases de présenter une structure tridimensionnelle globalement conservée au sein de leur famille, particulièrement au niveau du site de fixation de l'ATP où se lient les petites molécules. Une telle spécificité est déjà loin d'être courante au sein des familles de protéines, alors que dire au niveau du génome tout entier !

Aussi avons-nous totalement repensé la méthodologie de notre outil. Dans la nouvelle version de l'outil, baptisée **UniversalF2D**, projet financé par l'ANR (https://anr.fr/Projet-ANR-21-CE18-0056) et le LabEx SYNORG, nous utilisons l'ensemble des structures résolues de complexes protéine-ligand pour créer une base de données de fragments en y associant le microenvironnement protéique qui environne chaque fragment (Figure 4). Nous nous basons sur un outil existant, **CrystalDock [13]**, initialement développé pour l'optimisation de composés à l'aide de fragments, qui a été réimplémenté et est actuellement en cours de modification au sein de l'équipe. La base de données de fragments associés à leurs microenvironnements permettra de repositionner des fragments dans le site de fixation d'une protéine d'intérêt en se basant sur la similarité existant avec leurs microenvironnements. Les fragments une fois repositionnés pourront être reliés entre eux à l'aide de *linker* chimiques pour constituer de nouvelles molécules actives.

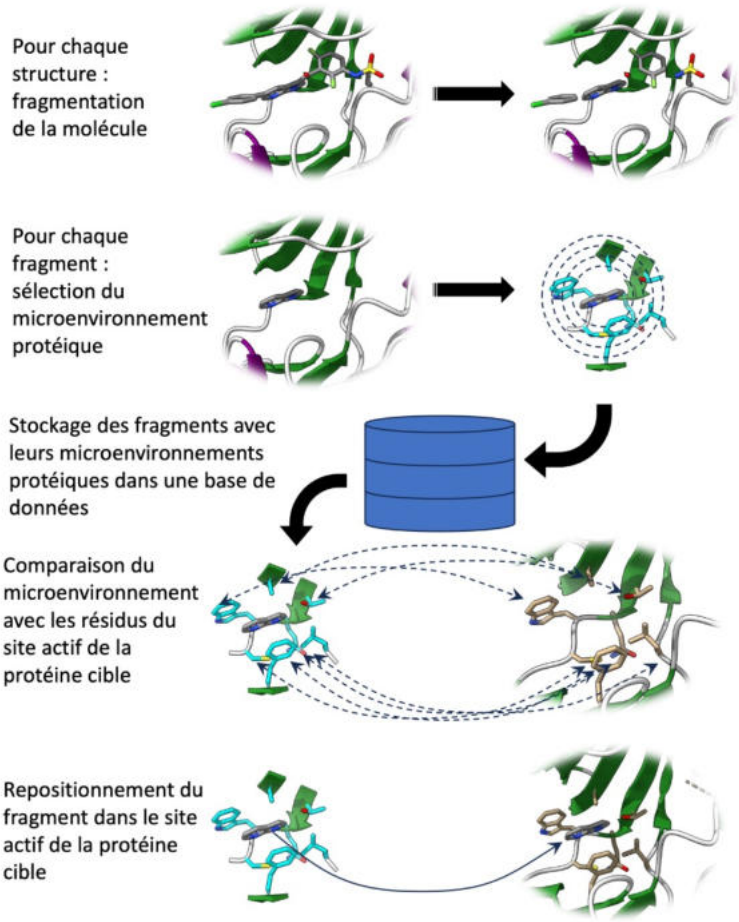


Figure 4. Nouveau protocole employé dans l'outil UniversalF2DFrags2Drugs

Bibliographie

[1] D. A. Erlanson, S. W. Fesik, R. E. Hubbard, W. Jahnke and H. Jhoti, « Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery, » Nature Reviews Drug Discovery, vol. 15, p. 605–619, 2016.

[2] P. Kirsch, A. M. Hartman, A. K. H. Hirsch and M. Empting, « Concepts and Core Principles of Fragment-Based Drug Design, » Molecules, vol. 24(23), p. 4309, 2019.

[3] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy and P. J. Feeney, « Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, » Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 23, pp. 3-25, 1997.

[4] M. Congreve, R. Carr, C. Murray and H. Jhoti, « A 'rule of three' for fragment-based lead discovery ?, » Drug discovery today, vol. 8(19), p. 876–877, 2003.

[5] A. L. Hopkins, C. R. Groom and A. Alex, « Ligand efficiency: a useful metric for lead selection., » Drug discovery today, vol. 9(10), p. 430–431, 2004.

[6] G. Bollag, J. Tsai, J. Zhang, C. Zhang P. Ibrahim, K. Nolop and P. Hirth, « Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer, » Nature Reviews Drug Discovery, vol. 11, p. 873–886, 2012.

[7] B. Benner, L. Good, D. Quiroga, T. E. Schultz, M. Kassem, W. E. Carson, M. A. Cherian, S. Sardesai and R. Wesolowski, « Pexidartinib, a Novel Small Molecule CSF-1R Inhibitor in Use for Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Systematic Review of Pre-Clinical and Clinical Development., » Drug design, development and therapy, vol. 14, pp. 1693-1704, 2020.

[8] C. W. Murray, D. R. Newell and P. Angibaud, « A successful collaboration between academia, biotech and pharma led to discovery of erdafitinib, a selective FGFR inhibitor recently approved by the FDA, » Medicinal Chemistry Communication, vol. 10, pp. 1509-1511, 2019.

[9] W. J. Fairbrother, J. D. Leverson, D. Sampath and A. J. Souers, « Discovery and Development of Venetoclax, a Selective Antagonist of BCL-2, » in Successful Drug Discovery, 2019.

[10] B. A. Lanman, J. R. Allen, J. G. Allen and e. al., « Discovery of a Covalent Inhibitor of KRAS-G12C (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors, » Journal of Medicinal Chemistry, vol. 63(1), pp. 52-65, 2020.

[11] J. Schoepfer, W. Jahnke, G. Berellini and e. al., « Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1, » Journal of Medicinal Chemistry, vol. 61(18), pp. 8120-8135, 2018.

[12] A. J. Luboff and D. L. DeRemer, « Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer., » The Annals of pharmacotherapy, p. 10600280241241531, 2024.

[13] J. D. Durrant, A. J. Friedman and J. A. McCammon, « CrystalDock: A Novel Approach to Fragment-Based Drug Design, » Journal of Chemical Information and Modeling, vol. 51(10), pp. 2573-2580, 2011.

Contacts : Samia Aci-Sèche & Pascal Bonnet

ICOA, UMR731
CNRS / Université d'Orléans

samia.aci@cnrs-orleans.fr &
pascal.bonnet@univ-orleans.fr

https://www.icoa.fr/

Liste des startups et PMEs (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire (Octobre 2024)

• **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 précliniques 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 gailletroux, 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, 1er étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tél : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com

• **GreenPharma** (créée en **2000**)
Dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans
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** (crée en **2017** à partir de Repropharm)
Pierre-Henry Longeray, 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** (crée 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 syndrôme 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 crée 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** (crée 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 crée 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 Péribère
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
1ère société de service innovant dans le domaine des pathologies des troubles du sommeil.
Tél : 06 49 23 38 66
https://psass.fr/

• **ReropharmVet** (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 »

• **SpyDiag** (créée en **2020**)
Siège : 15 place Michelet, 37000 Tours
« Recherche-développement en biotechnologie
Contact possible : Antoine Touzé (Université de Tours)

• **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
Tel : 02 37 62 82 00
« Chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »
www.solabia.fr

*Liste établie par **C.B., D.M. & B.C.***

Organoïdes de la glande mammaire : développement spécifique

La glande mammaire offre un large éventail de différenciation suivant les espèces de mammifères : les structures se sont complexifiées depuis le poil laiteux de l'ornithorynque jusqu'à une glande composée chez les mammifères placentaires. Cette évolution a accompagné le développement du fœtus et du nouveau-né tant du point de vue de leur nutrition que de leur protection immunitaire. L'étude des différentes voies métaboliques serait facilitée par des modèles in vitro qui reproduiraient les différentes phases du développement mammaire, organogénèse, gestation et lactation.

Une équipe Bostonienne a réussi à cultiver des organoïdes 3D de cellules mammaires de plusieurs espèces (opossum, vache, chèvre, hamster, rat, lapin, chat futret et porc). dans des conditions qui se sont avérées différentes de celles des cellules humaines et murine. En partant de celluels souches de la mamelle et en les cultivants dans un milieu propice qux développement de cellules épithéliales digestives, l'équipe bostonnienne a pu mettrre en évidence le rôle de la protéine ROCK selon les espèces.

Pour en savoir plus : Hahyung Y. Kim , Ishani Sinha, Karen E. Sears, Charlotte and Gat Raun Expanding the evo-devo toolkit: generation of 3D mammary tissue from diverse mammals Development. 2024 Jan 15 ; 151, (2)

H.S.

Le 36e 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

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
Marc BERTRAND, Président de Biotechnocentre ou **Nathalie RICHE**, Secrétariat
Adresse : Faculté de Pharmacie, Université de Tours, 31 avenue Monge, 37200 Tours
Email : mab.marc.bertand@gmail.com ou biotechnocentre@sfr.fr