

ariis

alliance pour la recherche
et l'innovation
des industries de santé

aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

École de l'innovation thérapeutique

du 11 au 13 juin 2014



Dossier des participants

Découvrir pour faire progresser la santé des populations...

... Bienvenue à l'école de l'Innovation thérapeutique !

Claude Bertrand, Président d'ARIIS

L'école de l'Innovation est une initiative unique en son genre, organisée par ARIIS et Aviesan, qui permet aux jeunes chercheurs en tout début de carrière mais aussi à des chercheurs académiques chevronnés de découvrir l'organisation, les enjeux, l'environnement et les métiers de la recherche au sein des entreprises. Cette familiarisation permettra ensuite d'établir des liens naturels entre recherche académique et recherche privée, et de multiplier les partenariats. Il faut insister sur le fait que tous les chercheurs quel que soit leur orientation professionnelle ont les mêmes formations : scientifique, médicale, pharmaceutique. Et s'ils le désirent, ils peuvent effectuer des allers-retours entre les deux types de d'organisation : académique et privée, valoriser une découverte avec une création d'entreprise... Cette rencontre entre jeunes chercheurs et chercheurs chevronnés au sein de l'Ecole de l'Innovation est l'un des outils pour combler les fossés qui persistent parfois entre recherche académique et recherche privée. C'est essentiel car les innovations futures ne pourront émerger qu'à partir d'un socle fort de partenariats de recherche entre équipes académiques et industrielles. Ce rapprochement est l'une des missions de l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS), née en mars 2010, sous l'impulsion du Conseil stratégique des Industries de Santé (CSIS) pour lever les verrous de l'innovation en France. Recherche académique ou recherche privé poursuivent un même objectif : accélérer la recherche biomédicale en France pour le plus grand bénéfice des patients.

Thierry Damerval, Directeur général-délégué de l'INSERM

Les sciences de la vie et de la santé sont au cœur d'enjeux scientifiques, technologiques, mais aussi sanitaires, sociaux et économiques. Pour relever l'ensemble de ces défis, l'organisation de la recherche en France a profondément évolué ces dernières années : autonomie des universités, création des pôles de compétitivité, investissements d'Avenir, et création d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé).

Créée en avril 2009, cette alliance fédère les différents établissements publics impliqués dans les sciences de la vie et de la santé (Inserm, CNRS, universités, CHU, CEA, Inra, Inria, IRD, Institut Pasteur,...). Avec Aviesan, la recherche académique dans les sciences de la vie s'est dotée d'une structure visible et lisible, dont une des missions est de simplifier et d'encourager les collaborations avec les industriels. Elle organise notamment avec ARIIS, les Rencontres internationales de recherche qui permettent aux responsables d'équipes de recherche privée et publique de se rencontrer sur une thématique donnée. Dans cette même approche, l'Ecole de l'innovation co-organisée par Aviesan et ARIIS sensibilise les doctorants et les chercheurs académiques aux enjeux de la recherche privée, aux possibilités de partenariats, et aux outils existants de valorisation de leurs travaux. La France doit rester un pays d'innovation en sciences de la vie, et ne pourra le faire qu'avec une recherche publique forte et dynamique, y compris au niveau de ses partenariats avec le privé.

Claude BERTRAND – Vice-Président Exécutif Recherche & Développement, Directeur Scientifique d'Ipsen, Président d'ARIIS



Président de l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) depuis décembre 2011, Claude Bertrand est Vice-Président Exécutif Recherche & Développement du groupe Ipsen. Docteur en pharmacie, diplômé de l'Université de Strasbourg, il a effectué son stage post-doctoral à l'Université de Californie à San Francisco. Toute sa carrière professionnelle s'est déroulée dans l'industrie des sciences de la vie, en France, au Royaume-Uni, en Suisse et aux Etats-Unis.

Après une première expérience de l'industrie pharmaceutique au sein de l'unité allergie et asthme de Ciba-Geigy (futur Novartis) à Bâle en Suisse, il a rejoint en 1996 les équipes de recherche sur les maladies inflammatoires de Roche Bioscience (Palo Alto en Californie). Il y a dirigé le groupe de pharmacologie *in vivo* et a conduit des projets dans les domaines de l'arthrose et des maladies respiratoires. En 1999, il a été nommé directeur de la pharmacologie pour l'inflammation, les maladies gastro-intestinales et la douleur chez Parke-Davies (futur Pfizer), au centre de R&D de Fresnes. Il a ensuite rejoint AstraZeneca en 2004 en tant que Vice-Président puis Global Vice-Président de la recherche en respiratoire et inflammation, supervisant trois sites de recherche au Royaume-Uni et en Suède. Il a enfin été nommé Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique d'Ipsen en 2009, puis en juin 2011, Vice-Président Exécutif Recherche & Développement du Groupe basé en France.

Thierry DAMERVAL – Directeur Général Délégué de l'INSERM



Depuis juin 2011, Thierry Damerval est directeur général délégué de l'Inserm. Né en 1961, ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure de Saint Cloud, agrégé de sciences naturelles et titulaire d'un doctorat de microbiologie de l'Université Paris Diderot, Thierry Damerval a débuté sa carrière au sein de l'Unité de physiologie bactérienne de l'Institut Pasteur. En 1993, il rejoint le CEA en tant qu'assistant du directeur des sciences du vivant et responsable du programme "Organisation et fonctions cellulaires". Il occupera différents postes à haute responsabilité au sein du CEA jusqu'en 2005. Entre juin 2005 et janvier 2006, il est conseiller technique, chargé de la recherche et de l'innovation au Cabinet du Premier ministre, puis Directeur du Cabinet du Ministre délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche, jusqu'en mai 2007. Depuis 2007, il était directeur général délégué à la stratégie de l'Inserm. Thierry Damerval est chevalier de la légion d'honneur, chevalier dans l'Ordre national du Mérite et Chevalier des Palmes Académiques.

Sommaire

Programme	page 6
Présentation des conférences plénières, des ateliers, des intervenants	page 8
Présentation des participants	page 34
Informations pratiques	page 61

Mercredi 11 juin

- 17h00 **Départ** des navettes de Paris / Aéroport en direction du Campus ChâteauForm' – Seine Port (77)
- 18h00 **Arrivée et installation** des participants
- 18h30 **Mot d'accueil** Claude BERTRAND, ARIIS
Thierry DAMERVAL, INSERM
- Présentation et déroulement de l'École** Jorge KIRILOVSKY –Pilote industriel de l'école de l'innovation
- 19h30 **Dîner**
- 21h00 Grand jeu : **L'odyssée du médicament** Co-animation Sabrina LESAGE - Pfizer & Matthieu GUTMAN – Labex LERMIT

Jeudi 12 juin

- 9h00 **Conférence plénière**
Animation : Catherine LASSALE – Leem
- La recherche dans les Industries de Santé: état des lieux, enjeux et stratégies d'entreprises Jorge KIRILOVSKY – GSK
 - Les métiers de la recherche dans l'entreprise Franck THIBAULT & Catherine PERRET – Sanofi
 - IMI 2 : la recherche précompétitive est-elle possible ? Angela BAKER – Inserm Transfert
- 12h30 **Déjeuner**
- 14h00 **Les ateliers de l'innovation Session en sous-groupes**
Atelier autour d'une thématique scientifique co-animé par un industriel et un académique. A partir d'une situation de départ, chaque atelier part d'une problématique nécessitant de mener une réflexion commune faisant appel à des compétences mixtes et liée au développement d'un médicament

1. Neurosciences Animation : Alexis GENIN – ICM-Institute & Ludovic LERICHE - Roche	2. Cancérologie (2 sous groupes) Animation : Laurent HENNEQUIN - Galderma & Jorge KIRILOVSKY - GSK	3. Nouvelles approches en Antibiothérapie Animation : Alexis DENIS - GSK & Jean Marie PAGES - Inserm
---	---	--

Jeudi 12 juin (suite du programme)

18h00 Les rencontres d'experts

18h	Etre acteur de son insertion professionnelle Patrice DENEFFLE Ipsen	La création d'une start-Up en santé Inserm Transfert	Regard industriel sur les partenariats de recherche En cours
19h	La propriété intellectuelle François BRIZARD ANRT	Modèles de projets de recherche mixte public/privé Jorge KIRILOVSKY GSK	Conférence Maladies Rares Philippe MONTEYNE Sanofi

20h00 Dîner

Vendredi 13 juin

9h00 Les ateliers de l'innovation - Session plénière : les grands témoins

La problématique scientifique traitée lors de la 1ère session est restituée à l'ensemble du groupe et élargie à une approche de santé globale associée, avec l'intervention d'un grand témoin

Neurosciences

- Restitution de l'atelier (10 mn)
- Le développement de dispositif médical appliqué aux neurosciences (40 mn)
Grand témoin : Bertrand LOUBATON - PMB Alcen

Cancérologie

- Restitution de l'atelier (10 mn)
- L'innovation thérapeutique pour la médecine personnalisée (40 mn)
Grand témoin : Martin SCHLUMBERGER – Institut Gustave Roussy

Antibiothérapie

- Restitution de l'atelier (10 mn)
- Antibiothérapie du point de vue de la santé animale (40 mn)
Grands témoins : Sara MALHERBE - ONIRIS & Catherine BELLOC - INRA

11h45 Conférence plénière : le Vieillessement/Handicap

François HIRSCH – AVIESAN
& Jacques DUCHENE – Université de Technologie de Troyes

12h45 Déjeuner

14h00 Conférence plénière : élargir le champ !

Animation : Isabelle DIAZ – ARIIS

- les Industries de santé : un secteur industriel stratégique Pascal Le GUYADER – Leem
- L'enjeu des Big Data en recherche Mokrane BOUZEGHOUB – CNRS (*ss réserve*)
- Ethique et Recherche en Santé Hervé CHNEIWEISS – Inserm

16h00 Conclusion de l'école

16h15 Fin du séminaire – temps libre sur le campus (détente, sport ...)

17h00 Navettes de retour à Paris

Présentation des tables rondes, des ateliers, et des intervenants

Grand Jeu : l'Odyssée du médicament

Quoi de mieux qu'un jeu pour bien comprendre les huit grandes étapes, et le vocabulaire associé, qui mènent de la recherche fondamentale au médicament prescrit et remboursé. Mélange de jeu de l'oie et de « trivial pursuit », l'odyssée du médicament est un moyen ludique pour le maître du jeu d'entrer en discussions avec les participants. Chaque question ou événement abordé permet de clarifier et de mettre dans le bon ordre les différents éléments de la chaîne de médicament. Le jeu crée une interaction et des échanges permanents dans une ambiance sympathique.

Développé dans le cadre du master Biotechnologie et Innovations thérapeutiques de l'université de Strasbourg par un groupe d'étudiants à partir d'une idée du groupe Sanofi-Aventis, le jeu oppose 3 à 4 équipes (chacune de 3 à 4 joueurs) qui ont pour mission d'amener une molécule, agissant sur une cible identifiée, sur le marché du médicament. Au cours du jeu, les joueurs doivent répondre à des questions à choix multiples leur rapportant une certaine somme d'argent et doivent gérer différents événements (fusion de société, gestion de leurs brevets, partenariats...).

Développé grâce au soutien du Mis'Apprentissage, ce jeu peut être adapté à différents publics en modulant la difficulté des questions. Il peut également évoluer en complétant la banque de questions existante.

Mathieu GUTMANN

Manager scientifique du LabEx LERMIT (Laboratoire d'Excellence de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique), depuis décembre 2011, Mathieu Gutmann a un doctorat en physiologie-endocrinologie de l'Université Laval, au Québec, et a réalisé son post-doctorat au sein de l'unité Inserm U450 à Montpellier. Il a ensuite occupé des postes de chercheurs dans des entreprises de biotechnologies Aptanomics à Lyon (2002-2006) et Cytomics Pharmaceuticals à Orsay (2007-2010).



Le LabEx LERMIT rassemble des biologistes, médecins, chimistes et physico-chimistes pour concevoir et réaliser des médicaments du futur dans le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses et du système immunitaire. Il s'appuie sur 15 laboratoires partenaires (37 équipes, plus de 500 personnes) en biologie/médecine, chimie-biologie, chimie médicinale, physico-chimie et sciences pharmaceutiques. Un des grands challenges du LERMIT est de pouvoir accompagner une découverte depuis le laboratoire jusqu'au lit du malade. Notre but est de permettre aux avancées technologiques obtenues d'être transférées à des PME pour un développement industriel, ou de conduire à la création de « start-ups » susceptibles de les développer à l'échelle industrielle.

Sabrina LESAGE



Titulaire d'un doctorat en chimie organique, Sabrina Lesage a rejoint l'industrie pharmaceutique après 5 ans de recherche et d'enseignement à l'Université de technologie de Compiègne et d'Amiens.

Après avoir assuré 12 ans de développement clinique au sein de divers laboratoires pharmaceutiques, ayant piloté des essais de phases précoces aux phases 3 d'enregistrement (plusieurs molécules enregistrées avec succès auprès de la FDA ou de l'EMA), elle est aujourd'hui en charge des Alliances Stratégiques de Pfizer France.

En tant que Responsable de Projets Alliances Stratégiques, son rôle est de favoriser l'open-innovation au sein des différentes unités de recherche de Pfizer et d'identifier les partenaires de recherche académiques ou privés (biotechs) susceptibles de participer à l'innovation R&D du groupe Pfizer. Sabrina Lesage est également impliquée au sein d'ARIS (Alliance pour la Recherche et l'innovation des industries de santé) afin de promouvoir et de faciliter l'environnement des partenariats de recherche publics-privés en France.

Conférence plénière

Jorge Kirilovsky, Directeur du Centre de Recherches de GlaxoSmithKline aux Ulis (Essonne)

« La recherche dans les industries de santé : état des lieux, enjeux et stratégies d'entreprises »

Le modèle d'innovation des années 90 de l'industrie pharmaceutique n'est plus valable, et depuis les années 2000, les laboratoires ont revu leur organisation au niveau de la R&D pour s'adapter à la fois aux bouleversements scientifiques et aux nouvelles règles économiques. Les connaissances accrues des génomes et des mécanismes moléculaires des maladies ont permis l'arrivée de traitements ciblés, indiqués pour des groupes plus restreints de patients. Les fameux blockbusters (médicaments qui réalisent des ventes supérieures à 1 milliard de dollars) sont de plus en plus rares. Chaque médicament important qui laisse sa place aux génériques est remplacé dans le portefeuille du laboratoire par un composé dont le chiffre d'affaires sera moindre. Les essais cliniques sont devenus plus complexes pour répondre aux exigences réglementaires et les coûts de R&D ont augmenté. L'industrie pharmaceutique doit composer avec un environnement en perpétuel changement. A titre d'exemple, le modèle de marchés de niches en oncologie avec des prix de traitements élevés, paraissait acceptable. Mais depuis deux ou trois ans, les autorités de santé des différents pays remettent ces prix en question. Les laboratoires pharmaceutiques vont donc une nouvelle fois réadapter leur stratégie.

Le seul fil conducteur pour la R&D pharmaceutique, qui doit guider tous les efforts, est de trouver des traitements innovants qui répondent à des besoins médicaux non couverts. A chacun ensuite de composer avec sa créativité, ses opportunités, et toujours avec une réalité économique difficile.

Franck Thibault, Human Resources Senior Director Development & Change Management, Sanofi Research & Development et Catherine Perret, R&D Human Resources Project Management Office & Global HRBP for Franchise I&I chez Sanofi

« Les métiers de la recherche et du développement dans l'entreprise »

A la fin de la thèse, ou du post-doc, le chercheur qui veut entrer dans l'industrie pharmaceutique doit montrer des multiples compétences. Etre un bon scientifique ne suffit pas. Des formations complémentaires spécifiques sont dorénavant critiques, comme des diplômes universitaires, soit tournées vers le business ou les nouvelles technologies de l'information et de la communication (« TIC ») ou sur un domaine scientifique particulier comme par exemple la Médecine Régénératrice et la Thérapie Cellulaire et Génique.

A chaque étape du cycle de vie du médicament correspondent des métiers spécifiques, qui évoluent en permanence selon les exigences réglementaires, les avancées scientifiques, les mutations du modèle de l'innovation pharmaceutique. De nouvelles compétences sont requises pour faire face à ses différents enjeux. Des métiers émergents apparaissent, certains commencent à se structurer et se systématiser dans différentes entreprises. Le LEEM et l'observatoire paritaire des métiers des entreprises du médicament ont lancé une démarche en 2010 pour prendre en compte ces métiers émergents, concrétisée par la réalisation d'une étude. Quatorze métiers émergents, qui commencent à se structurer au sein des entreprises du médicament ont été identifiés dans les domaines de la recherche, de la production, de la commercialisation et de la qualité.

Des compétences clés sont également requises comme la gestion de projet, la capacité à travailler en transversal, à l'international, et à manager une équipe, ou encore des compétences en négociation dans le cadre des collaborations scientifiques. Plus que des scientifiques, l'industrie a besoin de leaders autant sur des questions scientifiques que sur des questions business.

Angela Baker, Directeur des Affaires Européennes, Inserm Transfert

« IMI 2 : la recherche précompétitive est-elle possible ? »

Lorsqu'il démarre un projet, le chercheur académique doit avoir une vision des différentes étapes à franchir de la recherche fondamentale jusqu'aux applications, même s'il ne va pas les réaliser toutes lui-même. Il doit aussi connaître les différentes sources de financement qu'il peut solliciter. A chaque phase correspond un financement de la Commission Européenne, et le chercheur pourra ainsi dérouler son projet accompagné par ces financements. En amont de cette chaîne se trouve le grand programme européen collaboratif IMI-2 (2014-2024), qui prend la suite de IMI (Innovative Medicines Initiative) et qui insiste d'avantage sur la recherche appliquée. Lancée en 2008, cette initiative originale a disposé d'un budget de 2 milliards d'euros financé à part égale entre les grands groupes pharmaceutiques européens (EFPIA) et la Commission européenne. Le principal objectif de cette initiative est d'accélérer le développement de médicaments plus sûrs et plus efficaces. IMI 2, en particulier, a pour ambition de réussir à obtenir un taux de réussite de 30% dans les essais cliniques des médicaments prioritaires identifiés par l'OMS, d'obtenir des preuves de concept cliniques avec des molécules pour le traitement des maladies immunologiques, respiratoires, neurologiques et neurodégénératives d'ici à cinq ans, et de mettre au point de nouveaux marqueurs diagnostiques pour quatre de ces maladies et au moins deux nouveaux traitements soit de nouveaux antibiotiques, soit des médicaments pour la maladie d'Alzheimer.

Inserm Transfert peut aider les chercheurs académiques à monter les différents dossiers européens, et faciliter ainsi le financement des projets.

Les intervenants de la conférence plénière

Jorge KIRILOVSKY



Directeur du Centre de Recherches de GlaxoSmithKline aux Ulis (Essonne), Jorge Kirilovsky est né en 1956 à Buenos Aires (Argentine). Il obtient son doctorat de Biochimie en 1986 à l'Université Hébraïque de Jérusalem. Il effectue ensuite un stage post-doctoral de deux ans à l'Unité de Neurobiologie Moléculaire à l'Institut Pasteur à Paris. Arrivé chez Glaxo en 1988 en tant que chercheur biologiste travaillant sur l'immunorégulation, il s'oriente ensuite vers la recherche dans le domaine cardio-vasculaire et plus particulièrement l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'insuffisance cardiaque. Parmi les principaux accomplissements de cette période, Jorge et son équipe ont été impliqués dans la découverte de l'inhibiteur PDE5 Tadalafil en 1993, commercialisé sous le nom de Cialis™. Après avoir été nommé Chef du Département Biologie en 1996, il devient Vice-Président et Directeur du Centre de Recherches des Ulis en 2006. Jorge dirige une équipe de 70 chimistes, biologistes, cliniciens et pharmacocinéticiens qui travaillent sur la découverte de médicaments dans différents domaines thérapeutiques.

Franck THIBAUT



Depuis 2011, Franck Thibault est directeur des ressources humaines du développement et du management du changement au niveau de la R&D du groupe Sanofi. Il a commencé sa carrière en occupant différents postes de consultants au sein de sociétés d'audit et de conseils. Puis il entre en 2000 dans le département des ressources humaines, du groupe agroalimentaire Cadbury, en France et au Royaume-Uni. Il sera ensuite en 2005 directeur du développement dans différentes entreprises dans les domaines agroalimentaire, énergie, avant de devenir directeur des ressources humaines en France de Philip Morris (commerce de gros). Franck Thibault a obtenu un DEA en sociologie des organisations, après une licence de droit des affaires et un DUT de communication d'entreprise.

Catherine PERRET



Catherine Perret occupe le poste de R&D Human Resources Project Management Office & Global HRBP for Franchise I&I chez Sanofi. Titulaire d'un master en Gestion des Ressources Humaines obtenu à l'Université Lyon 3, Catherine Perret a travaillé au LEEM (Les Entreprises du Médicament) pendant quatre ans en tant que chargée de projets ressources humaines avant de rejoindre Sanofi en 2006 en tant que Human Resource Business Partner à Chilly ; elle a occupé ensuite diverses fonctions de Global HR Business Partner, récemment pour Aging, l'Unité Exploratoire et les Unités de Projets Distincts.

Angela BAKER



Angela Baker a rejoint Inserm-Transfert en tant que Directrice des Affaires Européennes en 2014 après 7 ans en tant que Consultante Senior à Inra Transfert où elle s'est dédiée au montage et gestion de projets complexes notamment des grandes infrastructures de recherche. Auparavant Angela Baker était consultante en montage et gestion de projets dans un cabinet de consulting spécialisé ARTTIC après 3 ans en tant que responsable ePortfolio à l'Institut Européen du e-learning et 4 ans dans la Direction d'une association de formation et certification professionnelle. Elle a une longue expérience de montage-gestion de projets européens publics-privés dans des domaines très variés comme l'aéronautique, l'environnement, la santé et les TIC pour des clients de la recherche publique française et européenne ainsi que des grands industriels et des PME. Angela est diplômée des Universités de Durham et de Cambridge en Grande-Bretagne.

Catherine LASSALE



Directrice des Affaires Scientifiques du Leem (Les Entreprises du Médicament) et Secrétaire Générale d'ARIIS (Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé), Catherine Lassale est médecin, ancien interne des Hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique à l'Hôpital Intercommunal de Créteil. Après 10 ans d'expérience hospitalière en pédiatrie, Catherine Lassale a été successivement Médecin Directeur d'une maison de direction pour enfants, Directeur d'unité de recherche clinique dans une société de services, Chef de division thérapeutique puis Directeur de recherche clinique des Laboratoires Boots Pharma, avant d'entrer chez Synthélabo comme directeur de la stratégie et développement-médecine interne Groupe. Elle est ensuite devenue Directeur Médical France, puis Directeur Adjoint à la Direction des Affaires Scientifiques et Economiques chez Sanofi-Synthélabo France. Depuis 2001, elle a rejoint le Leem ; les Entreprises du médicament, organisation professionnelle de l'industrie pharmaceutique. Elle est responsable des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales, concernant le développement, la mise sur le marché et le suivi post-AMM des médicaments, la santé publique.

Près d'un milliard de personnes dans le monde souffrent de maladies du système nerveux. A titre d'exemple, en France 2,9 millions de personnes sont atteints par des troubles dépressifs ou de la motivation, 860 000 par la maladie d'Alzheimer (MA), 450 000 par des crises épileptiques, et 120 000 par la maladie de Parkinson. Les maladies du système nerveux central (Neurologiques et Psychiatriques) ou périphériques (douleurs chroniques, neuropathies périphériques) représentent donc déjà un des problèmes majeurs de santé publique, et cela va s'amplifier, comme en témoignent les projections de l'OMS qui prédisent qu'elles occuperont les plus hautes marches d'un podium peu convoité.

Des médicaments sont certes disponibles, et même très efficaces pour certains. Cependant, ils sont surtout à visée symptomatique et, il faut bien le reconnaître, ont tous peu ou prou été découverts par un heureux hasard, ou « serendipity ». En fait, c'est plus l'élucidation de leurs mécanismes d'action qui permet de comprendre les grands mécanismes pathophysiologiques des maladies du système nerveux, que l'inverse. Depuis ces découvertes, des nouvelles molécules plus sélectives de certains mécanismes, avec moins d'effets secondaires « off-target » ; de meilleures tolérances ; des caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) optimisées ; des avancées en galénique (libérations prolongées, formes dépôts, etc.) mais le constat est sans appel : surtout des « mee-too », des repositionnements, etc. mais l'innovation thérapeutique, la découverte de nouvelle cible est toujours attendue depuis les grandes découvertes du milieu du XX^{ème} siècle.

Un des enjeux des Neurosciences est de faire la démarche inverse : mieux appréhender, en amont, les défaillances des systèmes mis en jeu dans les pathologies, de cibler précisément les anomalies causales et de les rectifier, sans trop altérer les systèmes/réseaux « sains », afin de traiter les causes des maladies et non toujours les symptômes, des traitements de fond ou « disease modifying treatments ».

Les défis à relever sont immenses. Depuis des années, l'industrie est confrontée à des taux d'échec toujours croissants dans le développement de médicaments innovants, et c'est particulièrement le cas dans le domaine du système nerveux. Alors que, toutes indications confondues 15% des candidats médicaments entrant en étude clinique arrivent sur le marché, la probabilité de succès chute à 7% dans le domaine du système nerveux. Il faut dans ce domaine, d'une extrême complexité, plus de 12 ans pour arriver à un médicament contre – par exemple – 6,5 dans le domaine des maladies cardiovasculaires ou en oncologie. Par ailleurs, contrairement à l'oncologie, par exemple, les voies à cibler parfaitement restent floues. De plus, il existe, des difficultés propres au développement de traitements pour les maladies du SNC :

- Le passage des barrières naturelles : la barrière hémato-encéphalique (BHE), barrière hémato-méningée,
- Les maladies étant en général chroniques, et n'affectant pas sur le court terme le pronostic vital, la tolérance (et les interactions médicamenteuses potentielles) des produits développés doit être très bonne car ces médicaments devront être pris de façon chronique pendant souvent une vie entière,

- La complexité, et la méconnaissance des mécanismes neuronaux fait que même en modulant très précisément une cible, on peut avoir des effets secondaires neuropsychiatriques non prédictibles,
- Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps humain et qui plus est, nous contrôle en tant qu'être.

Ainsi, les taux d'échec et la complexité de trouver des traitements vraiment innovants ont fait que beaucoup de laboratoires se sont retirés des neurosciences au profit bien souvent d'aires thérapeutiques où le développement est plus rapide et les prix de remboursement plus attractifs. Pourtant la réalité est là, les maladies neuropsychiatriques, même si elles ne sont pas toutes mortelles et terrifiantes comme la maladie de Huntington ou de Charcot, seront une des causes majeures d'invalidité graves et grandissante.

Parmi les maladies neurologiques neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer (MA) touche presque un million de personnes en France et son incidence augmente. Des traitements symptomatiques existent, comme les inhibiteurs d'acétylcholine estérase (AChEi). Ils vont rectifier, pendant un temps relativement court (\pm 6 mois), les déficits mnésiques en augmentant les concentrations cérébrales d'acétylcholine, notamment dans l'hippocampe et le cortex. Cependant la neurodégénérescence progresse et ces médicaments ne permettent qu'une stabilisation partielle et transitoire des patients.

Les caractéristiques et la physiopathologie de la MA ne sont pas tous encore bien élucidés, cependant deux mécanismes, qui progressent en parallèle de la maladie, semblent fortement impliqués dans les processus dégénératifs et sont bien documentés aujourd'hui :

- L'accumulation de « plaques », composées d'agrégats de protéines β -amyloïde ($A\beta$).
- L'apparition de dégénérescence neurofibrillaires conséquentes à l'accumulation de protéine Tau et de ses formes phosphorylées, p-Tau.

Ces mécanismes ont été retrouvés également dans des formes familiales de MA. Des mutations génétiques codant pour ces protéines / voies, directement ou indirectement, sont fortement corrélées avec les formes familiales, et provoquent chez des animaux génétiquement modifiés des phénotypes proches de la MA.

L'accumulation du peptide β -amyloïde dans le cerveau des patients atteint de MA est une caractéristique pathologique la mieux établie et lutter contre l' $A\beta$, une des pistes les plus envisagées. L' $A\beta$ est générée après des clivages séquentiels d'une protéine membranaire percussive, la protéine « β -amyloid precursor protein (APP) », par les β - et γ -secrétases, alors qu'un clivage initial par l' α -secrétase dans la séquence de l' $A\beta$ empêche la création d' $A\beta$. Ces trois secrétases sont donc des cibles thérapeutiques potentielles de choix pour empêcher les dépôts amyloïdes en ciblant les mécanismes en amont de l'agrégation de l' $A\beta$. Une autre approche thérapeutique potentielle, plus aval, et la captation de l' $A\beta$ avant qu'elle ne s'agrège, ou, après agrégation, dissolution des plaques avec un composé capable de cibler l' $A\beta$ et de dissoudre les plaques.

Ainsi plusieurs approches sont envisageables et envisagées :

- I. Inhibiteurs des β - et γ -sécrétases (petites molécules)
- II. Immunisation (vaccin) anti-A β (ne sera pas étudié ici)
- III. Anticorps anti-A β , contre les formes solubles ou agrégées, ou les deux...
- IV. Anticorps anti-BACE1 (BACE1 = β -sécrétase = β -amyloid cleaving enzyme-1)
- V. Anticorps pénétrant mieux la BHE anti-A β ou anti-BACE1 ou anti-X...
- VI. Autres idées ?!?

Après les échecs retentissants des derniers essais cliniques de Phase III contre la maladie d'Alzheimer (bapineuzumab (anti-A β), Semagacestat (inhibiteur γ -sécrétase), etc.), le grand enjeu est donc de diminuer les taux d'attrition des développements de médicaments, avec un consensus de la communauté des développeurs pour penser que la solution passera par un approfondissement des connaissances de la physiopathologie de la maladie, un diagnostic plus précoce, une meilleure capacité des composés à passer la barrière hémato-encéphalique, et enfin par le développement de nouveaux marqueurs précoces d'efficacité des médicaments.

Dans le cadre de cet atelier et en prenant l'exemple de plusieurs composés en développement, il sera demandé aux participants

1. Etablir pour chaque approche (cf. I., II., III., IV., etc.) des analyses SWOT et choisir l'approche la plus pertinente...
2. de choisir parmi une sélection de plusieurs, un candidat-médicament ayant de bonnes chances de succès
3. de déterminer l'ensemble des données précliniques nécessaires à permettre le passage en essais cliniques
4. d'établir les étapes critiques, les livrables et les jalons,
5. de faire un développement translationnel (avec des biomarqueurs) de l'animal à l'homme
6. de réfléchir à la meilleure conception possible du premier essai clinique et aux marqueurs d'efficacité de celui-ci (PK/PD, population de patients)
7. définir différents TPP (« Target product profile ») : insuffisant, minimal, optimal,

Référence bibliographiques

- Blennow K, De Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006 368: 387–403.
- Dubois et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010 9: 1118–27
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985 82 (12): 4245–9
- Frisoni et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs. how. *Neurology* 2013, 81: 487-500.
- Hampel, H. & Lista, S. From inherited to sporadic AD —crossing the biomarker bridge. *Nat. Rev. Neurol.* 2013, 8, 598–600.
- Thomas Wisniewski, Uwe Konietzko. Amyloid- β immunization for Alzheimer's disease. Review. *Lancet Neurol.* 2008
- Harald Hampel, Richard Frank, Karl Broich, Stefan J. Teipel, Russell G. Katz, John Hardy, Karl Herholz, Arun L. W. Bokde, Frank Jessen, Yvonne C. Hoessler, Wendy R. Sanhai, Henrik Zetterberg, Janet Woodcock and Kaj Blennow. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010. July 2010: 560-574.
- Hardy J, Duff K, Hardy KG, Perez-Tur J, Hutton M. Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nat. Neurosci.* 1998, 1 (5): 355–8.
- Renner M, Lacor PN, Velasco PT, Xu J, Contractor A, Klein WL, Triller A. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron.* 2010 Jun 10;66(5):739-54.
- Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J,

Rogers G, Citron M. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999, 286 (5440): 735–41

- Luo Y, Bolon B, Damore MA, Fitzpatrick D, Liu H, Zhang J, Yan Q, Vassar R, Citron M (2003). BACE1 (beta-secretase) knockout mice do not acquire compensatory gene expression changes or develop neural lesions over time. *Neurobiol. Dis.* 2003, 14 (1): 81–8.
- De la Torre JC. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10; 370(15):1459-60
- Salloway S, Sperling R, Brashear HR. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1460.
- Laske C. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1459
- Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322-33.
- Prins ND, Scheltens P. Treating Alzheimer's disease with monoclonal antibodies: current status and outlook for the future. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Nov 11;5(6):56.
- Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, Schneidee LS, Weiner M, Doody R, Khachaturian Z, Cedarbaum J, Grundman M, Broich K, Giacobini E, Dubois B, Sperling R, Wilcock GK, Fox N, Scheltens P, Touchon J, Hendrix S, Andrieu S, Aisen P; EU/US/CTAD Task Force Members. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):438-44
- Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Lieberburg I, Arrighi HM, Morris KA, Lu Y, Liu E, Gregg KM, Brashear HR, Kinney GG, Black R, Grundman M. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012 Mar;11(3):241-9.
- Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341-50.
- Hsu CK, Hsu CC, Lee JY, Kuo YM, Pai MC. Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with Alzheimer disease receiving gamma-secretase inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):e46-8.
- D'Onofrio G, Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Paroni G, Cascavilla L, Seripa D, Pilotto A. Advances in the identification of γ -secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Discov.* 2012 Jan;7(1):19-37.
- Carlson C, Estergard W, Oh J, Suh J, Jack CR Jr, Siemers E, Barakos J. Prevalence of asymptomatic vasogenic edema in pretreatment Alzheimer's disease study cohorts from phase 3 trials of semagacestat and solanezumab. *Alzheimers Dement.* 2011 Jul;7(4):396-401.
- Schor NF. What the halted phase III γ -secretase inhibitor trial may (or may not) be telling us. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):237-9
- Henley DB, May PC, Dean RA, Siemers ER. Development of semagacestat (LY450139), a functional gamma-secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Jul;10(10):1657-64.
- Oehlrich D, Prokopcova H, Gijzen HJ. The evolution of amidine-based brain penetrant BACE1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014 May 1;24(9):2033-45.
- Viayna E, Sola I, Bartolini M, De Simone A, Tapia-Rojas C, Serrano FG, Sabaté R, Juárez-Jiménez J, Pérez B, Luque FJ, Andrisano V, Clos MV, Inestrosa NC, Muñoz-Torrero D. Synthesis and multitarget biological profiling of a novel family of rhein derivatives as disease-modifying anti-Alzheimer agents. *J Med Chem.* 2014 Mar 27;57(6):2549-67.
- Razzaghi-Asl N, Firuzi O, Hemmateenejad B, Javidnia K, Edraki N, Miri R. Design and synthesis of novel 3,5-bis-N-(aryl/heteroaryl)carbamoyl-4-aryl-1,4-dihydropyridines as small molecule BACE-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2013 Nov 15;21(22):6893-909.
- Miri R, Firuzi O, Razzaghi-Asl N, Javidnia K, Edraki N. Inhibitors of Alzheimer's BACE-1 with 3,5-bis-N-(aryl/heteroaryl)carbamoyl-4-aryl-1,4-dihydropyridine structure. *Arch Pharm Res.* 2014 Apr 26.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 24771353.

- Volgraf M, Chan L, Huestis MP, Purkey HE, Burkard M, Geck Do M, Harris J, Hunt KW, Liu X, Lyssikatos JP, Rana S, Thomas AA, Vigers GP, Siu M. Synthesis, characterization, and PK/PD studies of a series of spirocyclic pyranochromene BACE1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Jun 1;24(11):2477-80.
- Takahashi R, Ma S, Deese A, Yue Q, Kim-Kang H, Yi Y, Siu M, Hunt KW, Kallan NC, Hop CE, Liu X, Khojasteh SC. Elucidating the mechanism of cytochrome P450-mediated pyrimidine ring conversion to pyrazole metabolites with the BACE1 inhibitor GNE-892 in rats. *Drug Metab Dispos*. 2014 May;42(5):890-8.
- Takahashi R, Ma S, Yue Q, Kim-Kang H, Yi Y, Lyssikatos JP, Regal K, Hunt KW, Kallan NC, Siu M, Hop CE, Liu X, Khojasteh SC. Dose-dependent exposure and metabolism of GNE-892, a β -secretase inhibitor, in monkeys: contributions by P450, AO, and P-gp. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2014 Apr 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24696325.
- Bien-Ly N, Yu YJ, Bumbaca D, Elstrott J, Boswell CA, Zhang Y, Luk W, Lu Y,
- Dennis MS, Weimer RM, Chung I, Watts RJ. Transferrin receptor (TfR) trafficking determines brain uptake of TfR antibody affinity variants. *J Exp Med*. 2014 Feb10;211(2):233-44.
- Wang W, Liu Y, Lazarus RA. Allosteric inhibition of BACE1 by an exosite-binding antibody. *Curr Opin Struct Biol*. 2013 Dec;23(6):797-805.
- Couch JA, Yu YJ, Zhang Y, Tarrant JM, Fuji RN, Meilandt WJ, Solanoy H, Tong RK, Hoyte K, Luk W, Lu Y, Gadkar K, Prabhu S, Ordonia BA, Nguyen Q, Lin Y, Lin Z, Balazs M, Scearce-Levie K, Ernst JA, Dennis MS, Watts RJ. Addressing safety liabilities of TfR bispecific antibodies that cross the blood-brain barrier. *Sci Transl Med*. 2013 May 1;5(183):1-12.
- Liu X, Wong H, Scearce-Levie K, Watts RJ, Coraggio M, Shin YG, Peng K, Wildsmith KR, Atwal JK, Mango J, Schauer SP, Regal K, Hunt KW, Thomas AA, Siu M, Lyssikatos J, Deshmukh G, Hop CE. Mechanistic pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of BACE1 inhibition in monkeys: development of a predictive model for amyloid precursor protein processing. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jul;41(7):1319-28.
- Yu YJ, Zhang Y, Kenrick M, Hoyte K, Luk W, Lu Y, Atwal J, Elliott JM, Prabhu S, Watts RJ, Dennis MS. Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target. *Sci Transl Med*. 2011 May 25;3(84):84
- Atwal JK, Chen Y, Chiu C, Mortensen DL, Meilandt WJ, Liu Y, Heise CE, Hoyte K, Luk W, Lu Y, Peng K, Wu P, Rouge L, Zhang Y, Lazarus RA, Scearce-Levie K, Wang W, Wu Y, Tessier-Lavigne M, Watts RJ. A therapeutic antibody targeting BACE1 inhibits amyloid- β production in vivo. *Sci Transl Med*. 2011 May 25;3(84):84ra43.
- Adolffson O, Pihlgren M, Toni N, Varisco Y, Buccarello AL, Antonello K, Lohmann S, Piorowska K, Gafner V, Atwal JK, Maloney J, Chen M, Gogineni A, Weimer RM, Mortensen DL, Friesenhahn M, Ho C, Paul R, Pfeifer A, Muhs A, Watts RJ. An effector-reduced anti- β -amyloid (A β) antibody with unique a β binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A β . *J Neurosci*. 2012 Jul 11;32(28):9677-89.
- Thomas AA, Hunt KW, Volgraf M, Watts RJ, Liu X, Vigers G, Smith D, Sammond D, Tang TP, Rhodes SP, Metcalf AT, Brown KD, Otten JN, Burkard M, Cox AA, Do MK, Dutcher D, Rana S, DeLisle RK, Regal K, Wright AD, Groneberg R, Scearce-Levie K, Siu M, Purkey HE, Lyssikatos JP, Gunawardana IW. Discovery of 7-tetrahydropyran-2-yl chromans: β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitors that reduce amyloid β -protein (A β) in the central nervous system. *J Med Chem*. 2014 Feb 13;57(3):878-902
- Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. *Curr Opin Chem Biol*. 2013 Jun;17(3):393-9.
- Niewoehner J, Bohrmann B, Collin L, Urich E, Sade H, Maier P, Rueger P, Stracke JO, Lau W, Tissot AC, Loetscher H, Ghosh A, Freskgård PO. Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle. *Neuron*. 2014 Jan 8;81(1):49-60.
-
- Bell RD, Ehlers MD. Breaching the blood-brain barrier for drug delivery. *Neuron*. 2014 Jan 8;81(1):1-3.

Alexis GENIN



Directeur des applications de la recherche à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM). L'ICM réunit en un même lieu malades, médecins et chercheurs, avec l'objectif de permettre la mise au point rapide de traitements pour les lésions du système nerveux afin de les appliquer aux patients dans les meilleurs délais.

Diplômé de l'Université Pierre et Marie Curie avec un doctorat en neurosciences, Alexis Génin a également été professeur invité à l'Université des Sciences et Technologies de Hong Kong, avant de poursuivre ses recherches à l'École normale supérieure. En 2003, il a rejoint l'industrie du diagnostic moléculaire sur des fonctions de développement international, avant de prendre son poste à l'ICM en 2010.

Ludovic LERICHE



Ludovic Leriche est actuellement Responsable des Partenariats Scientifique en au sein de la Direction Médicale de Roche France. Normalien, physico-chimiste de formation, Ludovic Leriche s'est spécialisé en pharmacologie avant d'obtenir un doctorat en Neurosciences de l'Université Pierre et Marie Curie. Il a ensuite occupé différentes positions en recherche académique, successivement à l'INSERM (U109 & U573) et au CEA (SHFJ URA2210 & MIRGen), sur des thématiques fondamentales et appliquées, pour la découverte et le développement de traitements de maladies neuropsychiatriques : maladie de Parkinson, Schizophrénie, Addiction, Dépression.... Ludovic Leriche a par la suite rejoint la recherche pharmaceutique industrielle, dans le département Neurosciences des Laboratoires Pierre Fabre où il a occupé diverses fonctions en R&D, notamment chercheur sénior et chef de projet R&D, poste qu'il occupait avant de rejoindre Roche. Il est co-inventeur et a breveté des molécules originales dont il a géré et suivi le développement préclinique et clinique. Dans ses positions successives académiques et industrielles, Ludovic a coordonné différents types de partenariats public-privés avec des équipes académiques internationales, de l'identification de cible au développement préclinique et clinique.

« Innovation thérapeutique pour la médecine personnalisée »

Le but de cet atelier sera d'imaginer et proposer une cascade d'événements et un programme de travail complet qui permette, après avoir fait le choix d'une cible biologique, de sélectionner une molécule candidate pour évaluation chez l'homme et de proposer un programme d'évaluation clinique jusqu'au niveau d'études de Phase II, dans une population ciblée.

L'atelier sera conduit sous forme d'un travail d'équipe, pluridisciplinaire, et qui devra intégrer les expériences et expertises de chacun et nécessitera la participation active de chaque participant. La cible biologique choisie sera d'un intérêt tout particulier en Oncologie.

Laurent HENNEQUIN



Directeur de la Recherche Dermatologie et Esthétique & corrective à GALDERMA depuis 2012, Laurent Hennequin a précédemment occupé différents postes chez AstraZeneca à partir de 1988, après une thèse en Synthèse organique à l'Université de Rouen et un post-doctorat à la Columbia University, à New-York. Tout d'abord Drug designer, Project Leader Recherche, Senior Scientist, il devient Directeur du centre de recherche AstraZeneca France, puis responsable Global Drug Design Oncology d'AstraZeneca (FR & UK). Il a contribué à la découverte de plusieurs médicaments (Caprelsa® (Oncologie – Cancer médulaire de la thyroïde); INVANZ® (Infection)) et thérapeutiques ciblées investiguées cliniquement (Cediranib® (Oncologie – Cancer ovaire, etc.); Saracatinib®; EGFR TKI T790M. Laurent Hennequin a publié plus de 100 articles et brevets. Il a une expertise en Drug Design et développement en Infectiologie (carbapenem; cephalosporines) et en Oncologie (thérapeutiques ciblées VEGFR; SRC; EGFR; MAPK; PI3K; PDGFR etc) et anti-prolifératif Thymidylate synthase; NampT; ADEPT etc.

Jorge KIRILOVSKY



Directeur du Centre de Recherches de GlaxoSmithKline aux Ulis (Essonne), Jorge Kirilovsky est né en 1956 à Buenos Aires (Argentine). Il obtient son doctorat de Biochimie en 1986 à l'Université Hébraïque de Jérusalem. Il effectue ensuite un stage post-doctoral de deux ans à l'Unité de Neurobiologie Moléculaire à l'Institut Pasteur à Paris. Arrivé chez Glaxo en 1988 en tant que chercheur biologiste travaillant sur l'immunorégulation, il s'oriente ensuite vers la recherche dans le domaine cardio-vasculaire et plus particulièrement l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'insuffisance cardiaque. Parmi les principaux accomplissements de cette période, Jorge et son équipe ont été impliqués dans la découverte de l'inhibiteur PDE5 Tadalafil en 1993, commercialisé sous le nom de Cialis™. Après avoir été nommé Chef du Département Biologie en 1996, il devient Vice-Président et Directeur du Centre de Recherches des Ulis en 2006. Jorge dirige une équipe de 70 chimistes, biologistes, cliniciens et pharmacocinéticiens qui travaillent sur la découverte de médicaments dans différents domaines thérapeutiques.

Nouveaux antibactériens : anti-efflux et anti-virulence.

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XX^{ème} siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a conduit à l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques les plus couramment prescrits; certaines sont capables de résister à tous les antibiotiques actuels. Les infections bactériennes sont la cause de 25000 décès par an ! Certaines résistances posent plus spécifiquement problème à l'hôpital, comme les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) : *Pseudomonas aeruginosa*, qui présente plus de 20 % de résistance aux carbapénèmes ou encore *Acinetobacter baumannii*. La part des infections nosocomiales liées à cette bactérie résistante à l'imipénème est passée de 2 ou 3 % en 2008 à 11,1 % en 2011. La persistance de cette bactérie dans l'environnement est impressionnante et elle se développe préférentiellement chez des malades immunodéprimés et vulnérables. En dehors des hôpitaux, le pneumocoque résistant à la pénicilline est retrouvé dans de nombreuses infections ORL. Cette résistance, quasiment nulle il y a vingt ans, a atteint un pic à 48 % en 2002. Aujourd'hui, elle concerne 27 % des souches. Mais, le cas le plus préoccupant et rencontré fréquemment, en ville comme à l'hôpital, est celui des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et maintenant de carbapénémases. Leur fréquence est en augmentation constante dans certaines espèces comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella/Enterobacter* qui sont devenues résistantes aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes.

De nouveaux antibiotiques sont donc nécessaires. Or ces dernières années plusieurs facteurs ont provoqué une « crise » de l'investissement des laboratoires pharmaceutiques dans la R&D de nouveaux antibiotiques. Ainsi en vingt ans, seuls huit antibiotiques ont été approuvés par la FDA dont 3 réellement innovants. De plus il est extrêmement difficile d'identifier et de développer de nouvelles molécules, car :

- les bactéries de par leur grand nombre lors de l'infection requièrent des doses d'antibiotique élevées souvent facteurs d'effets secondaires inattendus,
- leurs parois particulièrement celles des Gram négatifs les rendent moins perméables aux molécules et les systèmes d'efflux sont de redoutables mécanismes à contourner,
- la division rapide et les systèmes génétiques des microorganismes favorisent l'émergence rapide de résistance,
- l'utilisation très répandue et mal contrôlée des antibiotiques en médecine humaine et surtout vétérinaire qui rapidement se traduit par une perte d'activité.

De nouveaux champs d'innovation restent à explorer. En effet plus que de tuer la bactérie directement on peut lutter contre sa capacité à s'adapter. Ce ne sera alors plus la molécule elle-même qui tuera la bactérie mais elle sera incapable de survivre à son environnement. Plusieurs voies sont proposées :

- Bloquer les mécanismes de résistance par efflux qui permettent à la bactérie de s'adapter à la pression de l'antibiotique en se détoxifiant.
- Cibler les mécanismes qui sont à la base de la virulence/pathogénicité bactérienne.

Il est important de prendre en compte la diversité des pompes et leur régulation, leur importance en clinique et chez les isolats résistants, leur structure-organisation, la diversité des molécules transportées et les sources d'énergie impliquées dans le mécanisme. Par ailleurs, les systèmes d'efflux sont aussi à la base de la protection des cellules eucaryotes contre les toxiques environnants. De même pour les facteurs de virulence/pathogénicité : il existe de nombreux mécanismes, certains

conservés au sein de nombreuses bactéries, d'autres ultra spécifique d'une espèce. Le groupe devra proposer un projet qui prenne en compte ces différents points afin de construire un programme dans une approche multidisciplinaire concernant un des mécanismes biologique précédant.

Références « Efflux pumps and Inhibition »

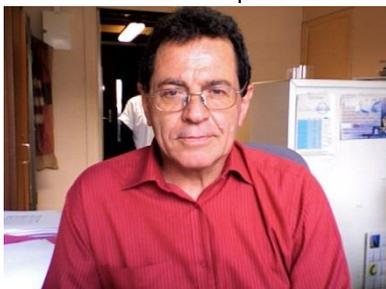
- Du D, Wang Z, James NR, Voss JE, Klimont E, Ohene-Agyei T, Venter H, Chiu W, Luisi BF. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature*. 2014 Apr 20. doi: 10.1038/nature13205.
- Lee RE, Hurdle JG, Liu J, Bruhn DF, Matt T, Scherman MS, Vaddady PK, Zheng Z, Qi J, Akbergenov R, Das S, Madhura DB, Rathi C, Trivedi A, Villellas C, Lee RB, Rakesh, Waidyarachchi SL, Sun D, McNeil MR, Ainsa JA, Boshoff HI, Gonzalez-Juarrero M, Meibohm B, Böttger EC, Lenaerts AJ. Spectinamides: a new class of semisynthetic antituberculosis agents that overcome native drug efflux. *Nat Med*. 2014, 20(2):152-8.
- Mu Y, Shen Z, Jeon B, Dai L, Zhang Q. Synergistic effects of anti-CmeA and anti-CmeB peptide nucleic acids on sensitizing *Campylobacter jejuni* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013, 57(9):4575-7.
- Schindler BD, Jacinto P, Kaatz GW. Inhibition of drug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: current status of potentiating existing antibiotics. *Future Microbiol*. 2013, 8(4):491-507.
- Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2012, 36(2):340-63.
- Schweizer HP. Understanding efflux in Gram-negative bacteria: opportunities for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2012, 7(7):633-42.

Références "Antivirulence"

- David A. Rasko, Vanessa Sperandio Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nature Rev. Drug Discov*. 2012, 9(3), 117-128.
- Hancock, R. E. W., Nijnik, A. & Philpott, D. J. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nature Rev. Microbiol.*, 2012, .10, 243–254.
- Richard C. Allen, Roman Popat, Stephen P. Diggle and Sam P. Brown. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? *Nature Rev. Microbiol.*, 2014, .10 (4), 300-308.
- Breah LaSarre and Michael J. Federle. Exploiting Quorum Sensing To Confuse Bacterial Pathogens. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2013, 77(1):73-111.

Dr Alexis DENIS

Docteur en Chimie organique, Alexis Denis a fait sa thèse à l'UPMC sur la synthèse de molécules bioactives à l'aide des complexes du Palladium. Il travaille depuis 25 ans dans l'industrie pharmaceutique (Aventis, Pfizer, Mutabilis, GSK) et dirige actuellement le département de Chimie Médicinale et DMPK du centre de recherche de GSK, aux Ulis. Ses travaux ont porté d'une part sur la recherche de nouveaux agents antibactériens tels que les macrolides et kétolides ou synthétiques (inhibiteurs de virulence, de la synthèse protéique et des lipides) et d'autre part sur la recherche d'inhibiteurs de kinases, protéases et les GPCR dans les domaines de l'inflammation et des maladies métaboliques (diabète de type II, obésité, dyslipidémie). Durant sa carrière il a contribué au développement de 5 candidats médicaments, 4 produits en phase I et un nouvel antibiotique la Telithromycin.



Dr Jean-Marie PAGES

Docteur d'État ès Sciences, Jean-Marie Pagès a travaillé sur la biogenèse de l'enveloppe bactérienne au sein du CNRS Joseph-Aiguier à Marseille. Après avoir créé une équipe de recherche sur la membrane bactérienne sur le Campus Santé-Timone, il dirige depuis 2006 l'UMR_MD1 « Transporteurs Membranaires, Chimiorésistance, Drug-Design », Unité mixte Université-Ministère de la Défense. Cette unité étudie les transporteurs membranaires bactériens et leur rôle dans la sensibilité aux antibiotiques ainsi que de nouvelles cibles et de nouvelles molécules susceptibles de bloquer les mécanismes membranaires de résistance (influx et efflux). Il a publié ou co-publié plus de 290 papiers, abstracts ou communications concernant l'enveloppe bactérienne ou les molécules antibactériennes et dirigé le COST BM0701 « Antibiotic transport and efflux: New strategies to combat bacterial resistance ». Actuellement, il participe aux programmes IMI-ND4BB « Molecular basis of the bacterial cell wall permeability », ITN-Marie Curie, « Translocation » et coordonne l'ANR « Inhibitors for Bacterial Efflux Pumps ».



Les rencontres d'experts

François BRIZARD



Titulaire d'un diplôme de 3^{ème} cycle de droit européen et après une expérience au sein de la Cour de justice de l'Union européenne, François Brizard a rejoint en 2008 en tant que responsable des affaires juridiques & européennes, l'ANRT - Association Nationale de la Recherche et de la Technologie - qui réunit les acteurs publics et les entreprises de recherche en France. François Brizard est membre du comité de direction européen DESCA, modèle d'accord de consortium de référence pour les projets de recherche et d'innovation financés au titre du 7^{ème} programme-cadre de recherche et de développement technologique (2007-2013) et d'Horizon 2020, programme-cadre de recherche et d'innovation (2014-2020).

Patrice DENEFLÉ



Patrice Denèfle a rejoint Ipsen en janvier 2010 en tant que senior Vice-Président des sciences translationnelles, une plateforme de recherche intégrant les approches médicales et scientifiques de Médecine personnalisée. Titulaire d'un doctorat de microbiologie de l'Université Paris VII et d'une habilitation à diriger les recherches en pharmacologie de l'Université de Lille II, Patrice Denèfle a rejoint l'industrie pharmaceutique en 1983 avec un premier poste chez Rhône-Poulenc, puis RPR Gencell, Aventis puis Sanofi.

Jorge KIRILOVSKY



Directeur du Centre de Recherches de GlaxoSmithKline aux Ulis (Essonne), Jorge Kirilovsky est né en 1956 à Buenos Aires (Argentine). Il obtient son doctorat de Biochimie en 1986 à l'Université Hébraïque de Jérusalem. Il effectue ensuite un stage post-doctoral de deux ans à l'Unité de Neurobiologie Moléculaire à l'Institut Pasteur à Paris. Arrivé chez Glaxo en 1988 en tant que chercheur biologiste travaillant sur l'immunorégulation, il s'oriente ensuite vers la recherche dans le domaine cardio-vasculaire et plus particulièrement l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'insuffisance cardiaque. Parmi les principaux accomplissements de cette période, Jorge et son équipe ont été impliqués dans la découverte de l'inhibiteur PDE5 Tadalafil en 1993, commercialisé sous le nom de Cialis™. Après avoir été nommé Chef du Département Biologie en 1996, il devient Vice-Président et Directeur du Centre de Recherches des Ulis en 2006. Jorge dirige une équipe de 70 chimistes, biologistes, cliniciens et pharmacocinéticiens qui travaillent sur la découverte de médicaments dans différents domaines thérapeutiques.

Philippe MONTEYNE



Le Professeur Philippe Monteyne a rejoint Sanofi le 1er octobre 2012 comme Vice-Président R&D France. Il œuvre à la mise en place de la nouvelle structure Hub en France à travers les différentes disciplines R&D et les différents sites, une organisation de plus de 6.000 scientifiques, comme cela a déjà été fait en Amérique du Nord et en Allemagne. Philippe rapporte à Elias Zerhouni, Président Monde R&D. Philippe Monteyne est Médecin, Neurologue, et titulaire d'un PhD en Immunologie Virale. Après une formation en Belgique et en France et un poste à l'institut Pasteur de Paris, il a rejoint Smithkline Beecham Biologicals en 1998 en tant que Coordinateur Médical. Il est rapidement promu "Head of the Program for Chronic Disorder Vaccines and Human Cellular Immunology Platform". En 2003, il devient "VP, Worldwide Regulatory, Epidemiology and Safety" chez GSK (GlaxoSmithKline) Vaccins, et "VP, Worldwide Operations, Cervarix TM", puis "Head of Global Vaccine Development" en 2006. Depuis 2010, Philippe Monteyne occupait chez GSK le poste de "Senior Vice President, Head of Development & Chief Medical Officer", GSK Rare Diseases. Philippe Monteyne est également Professeur invité de Neurosciences à l'Université Catholique de Louvain en Belgique.

ATELIER Neurosciences – La médecine personnalisée appliquée aux neurosciences : Rôle des biomarqueurs et des dispositifs médicaux

Avec la nécessité de contenir les dépenses liées à la santé tout en garantissant un accès équitable aux traitements les plus efficaces, il est de plus en plus indispensable de développer des thérapies mieux ciblées. La médecine personnalisée est une approche récente et innovante fondée sur la connaissance des bases moléculaires des maladies, elle vise à déterminer des populations d'individus ou des catégories de pathologies homogènes. La stratification des malades ou des pathologies peut se faire par l'analyse d'un ou plusieurs "biomarqueurs" par la réalisation de tests diagnostiques in-vitro et/ou in-vivo sur des échantillons biologiques des malades à l'aide d'une grande diversité de dispositifs médicaux.

Les biomarqueurs et les nouveaux dispositifs médicaux sont intrinsèquement liés au développement de la médecine personnalisée. La découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs moléculaires en neurologie et psychiatrie, utilisables en biochimie ou en imagerie, sont indispensables pour comprendre les physiopathologies, poser des diagnostics, valider une cible thérapeutique ou suivre l'efficacité d'un traitement neuropharmacologique.

Dans ce contexte, l'imagerie médicale et tout particulièrement l'imagerie en tomographie par émission de positons (TEP) permet l'exploration de la chimie cérébrale in vivo, grâce à des radiopharmaceutiques qui sont autant de biomarqueurs potentiels de la neurotransmission, mais leur accès reste très limité.

Bertrand LOUBATON MBA, VP Healthcare PMB & ALCEDIAG



Avec plus de 20 ans d'expérience dans le secteur de la santé, couvrant les médicaments et les technologies médicales, en thérapeutique et diagnostic, en R&D et en marketing, Bertrand Loubaton a développé une expertise approfondie en Marketing, en Business Development, en Recherche et Développement et en gestion de centre de profit. Sa responsabilité actuelle de PMB ALCEDIAG est de mettre en place et développer l'activité Santé du Groupe ALCEN. Auparavant, il a été directeur du partenariat chez GEHC, Directeur Europe Marketing /Ventes & BD chez GEHC Imanet, Directeur BD chez SMV (Gamma Caméra), Directeur des Opérations / Directeur adjoint France et co-fondateur du premier réseau européen de sites cliniques (SMO) chez PROTEST, Directeur Commercial chez IBAH (Clinical Research Organization) et Chef de produit chez 3M Pharma & groupe Roussel -Uclaf.

Entre 2009 et 2012, Bertrand Loubaton a été Président de la Plateforme Technologique Européenne pour la nanomédecine, initiative dirigée par l'industrie européenne et mise en place conjointement avec la Commission Européenne. Entre 2010 et 2012, il a également été Vice-Président de la Recherche et de l'Innovation de COCIR, l'organisation qui représente l'industrie des technologies médicales en Europe.

ATELIER Cancérologie – L’innovation thérapeutique pour la médecine personnalisée

Martin SHLUMBERGER, IGR.

Bio et photo à venir

ATELIER Nouvelles approches en antibiothérapie – Point de vue de la médecine vétérinaire

MAN-IMAL est le programme pionnier français qui propose de nouvelles offres de formations innovantes basées sur le principe « One World, One Health » porté par l’OMS, la FAO et l’OIE. Approche transdisciplinaire et innovante, ces formations sont construites en étroite coopération entre Oniris, l’École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l’Alimentation Nantes-Atlantique, établissement porteur, les Facultés de Médecine des Universités de Nantes et d’Angers et l’Ecole Supérieure d’Agriculture d’Angers (ESA). Ce projet est né d’un constat majeur de société : les systèmes actuels de production et de gestion, très cloisonnés, sans formation ou culture commune se révèlent vulnérables et insuffisants comme en témoignent les différentes crises sanitaires vécues et les nouveaux défis de production qui se posent pour assurer la santé dans la suffisance alimentaire. Le monde industriel exprime aussi clairement sa difficulté à trouver les compétences pour faire face aux nouveaux enjeux internationaux. En réponse à ce constat de société, MAN-IMAL propose alors des formations décloisonnées aux futurs professionnels impliqués dans la gestion des crises sanitaires et nutritionnelles à l’échelle internationale et avec une approche transdisciplinaire.



Sara MALHERBE

Coordonnateur du programme pédagogique IDEFI¹ « MAN-IMAL », Sara Malherbe développe, en étroite coopération avec les porteurs scientifiques du programme, les Pr Catherine Magras et Pr Michel Krempf, ce nouveau programme de formations pluridisciplinaires (médecin-vétérinaire-ingénieur) basé sur le concept « One World, One Health » porté par la FAO, l’OIE et l’OMS. Gestionnaire de projets trilingue, elle promeut le côté innovant du projet et soutient son internationalisation notamment vers un public anglophone, permettant ainsi un accès aux étudiants au-delà du monde scientifique traditionnellement francophone. La particularité du programme est sa pluridisciplinarité : le programme dans son ensemble a été construit par des enseignants vétérinaires, médecins et ingénieurs agricoles et agroalimentaires. La composition des classes vise cette même pluridisciplinarité afin de permettre un échange de compétences optimal. Afin de répondre aux besoins du monde des entreprises, la formation est développée en coopération avec des professionnels. Afin de réaliser des formations de niveau Master, Licence et Formation Continue et pour développer fortement l’enseignement en ligne via le secteur de e-Learning, l’équipe MAN-IMAL compte 10 salariés. Ceci a été possible grâce au soutien de l’État français par des fonds gérés par l’ANR.

Catherine BELLOC

Bio et photo à venir

¹ Initiatives D’Excellence en Formations Innovantes

Conférence plénière « Vieillessement et Handicap »

Jacques Duchêne (Université de technologie de Troyes)

« Télésanté et bien vieillir »

La question du vieillissement de la population en Europe et dans le monde nécessite d'innover tant sur le plan de la prise en charge des pathologies liées au vieillissement que sur le plan du repérage de la fragilité et de la vulnérabilité des personnes âgées. Le challenge est alors non seulement d'augmenter la durée de vie en soi mais de faire en sorte que cet allongement se fasse sans incapacité ou du moins en limitant la perte d'autonomie et en favorisant le mieux vivre chez soi.

Les solutions de télésanté permettent d'une part de repérer au plus tôt des risques de fragilisation, d'en suivre l'évolution dans le milieu écologique de la personne, et d'évaluer les effets d'une prescription vers une amélioration globale de l'état de santé. Elles contribuent d'autre part à une meilleure prise en charge de pathologies multiples en mettant la personne au centre du système de soins et en permettant une meilleure coordination des acteurs de son écosystème. Quelques exemples montreront les caractéristiques, mais aussi les limites, de ces solutions de télésanté.

Une innovation dans ce domaine nécessite une méthodologie de conception participative et d'évaluation multicritères des solutions. Dans cette optique, on voit apparaître les Living Labs en santé et autonomie, qui sont à même de structurer et de mettre en œuvre cette démarche de co-conception centrée usage. Le concept de Living Lab sera présenté succinctement au travers de l'exemple du Living Lab ActivAgeing.

Jacques DUCHENE



Professeur à l'Université de technologie de Troyes, en charge de l'animation de l'activité E-santé, Jacques Duchêne est également Conseiller scientifique de l'Institut Thématique Multi-organismes Technologies pour la santé, d'Aviesan. Il est le fondateur de l'association MADoPA (Maintien en Autonomie à Domicile des Personnes Agées) et du Living Lab ActivAgeing. Précédemment, Jacques Duchêne a occupé le poste d'enseignant chercheur à l'Université de technologie de Compiègne puis de Troyes (Institut Charles Delaunay, UMR CNRS 6279), avant d'être Directeur de la recherche, de l'école doctorale puis de l'Institut Charles Delaunay à l'Université de technologie de Troyes. Il a été chargé de mission au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (DGRH) en charge des technologies pour la santé et l'autonomie.

François HIRSCH



François Hirsch, directeur de recherche de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) est diplômé en immunologie et biochimie (Paris VI) et en "Éthique en santé et sciences sociales" (Paris XI). Tout en dirigeant une équipe de recherche dans le domaine des thérapies innovantes pour le cancer du rein, il a coordonné les activités Éthique et Qualité en recherche de l'Inserm. A ce titre, il a participé aux travaux d'institutions françaises (Afssaps, Commissariat au Plan) et internationales (Pharmacopée européenne, OMS). Il a récemment passé trois années à la Commission Européenne en tant qu'expert national détaché pour participer au lancement de l'évaluation éthique des projets de recherche soumis pour financement dans le cadre du 7ème programme cadre de recherche. De retour à l'Inserm, il a été nommé coordinateur-adjoint du Pôle de recherche clinique et est actuellement assistant du directeur de l'institut « Technologies pour la santé » (membre de l'alliance Aviesan) où il s'occupe des aspects éthiques et réglementaires liés à ces nouvelles technologies. En parallèle, il est expert en évaluation éthique pour la Commission Européenne, l'E.R.C. et la plate-forme d'essai clinique pour les pays du Sud (EDCTP). Enfin, il a coordonné de nombreuses initiatives de formation à l'éthique de la recherche clinique en Afrique et anime un réseau international, « HTech4Dev » (<http://htech4dev.blogspot.com/>) qui a pour objet de faciliter le transfert de technologies pour la santé vers les pays du Sud dans le cadre des Objectifs du Millénaire pour le Développement tels qu'énoncés par l'OMS.

Conférence plénière « Elargir le champ »



Isabelle DIAZ

Isabelle Diaz a débuté sa carrière en 1984 à l'Institut Pasteur Production devenu Sanofi Pasteur, où elle a été responsable d'un département R&D consacré à la mise au point de vaccins recombinants, coordinateur Groupe Recherche/Médicale de Pasteur Mérieux Connaught et enfin responsable Méthodes et Processus du développement clinique et secrétaire du Comité corporate développement clinique de Pasteur Mérieux Connaught. Elle a ensuite de 2000 à 2010 occupé plusieurs postes au Ministère en charge de la recherche, chargée de mission puis Directrice adjointe du département Bio-Ingénierie, direction de la technologie, puis responsable Médicament et relations industrielles Santé à la direction Générale pour la recherche et l'innovation. Elle a rejoint la Direction des Affaires scientifiques de Leem en février 2010 où elle est en charge des biotechnologies et de l'alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS) qui succède au Leem Recherche.

Pascal LE GUYADER, Directeur des Affaires Générales, Industrielles et Sociales du LEEM

« Industries de santé : prospective sur un secteur industriel stratégique »

Le secteur pharmaceutique a affiché un chiffre d'affaires en 2013 au niveau mondial de 639 milliards de dollars et reste dynamique malgré une diminution de 4,5% du marché par rapport à 2012. Chaque pays considère l'industrie pharmaceutique comme stratégique, et ce, à plusieurs titres : une réponse à des besoins médicaux non satisfaits, une force d'innovation, des emplois hautement qualifiés, une présence en recherche, en production.... En France, cette industrie rassemble environ 100 000 personnes au sein de 300 entreprises, dont 43 000 en production (224 sites). Elle est le deuxième investisseur de la recherche privée. Avec un chiffre d'affaires de 53 milliards d'euros, elle a dégagé un excédent commercial en 2013 de 9 milliards d'euros.

Chaque laboratoire a choisi les domaines thérapeutiques où il focalise ses efforts de R&D, néanmoins, les gouvernements avec leurs investissements en recherche académique et leur soutien aux projets de recherche collaboratifs publics-privés orientent également ces choix. L'impact des Plans Maladies rares, ou des Plans Cancers en France est un premier exemple. Les investissements d'Avenir avec la mise en avant de l'excellence de certains pôles, tel l'IHU ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière) en est un autre.

L'industrie pharmaceutique est confrontée à une série de mutations : modèle de R&D, modèles économique et géopolitique, intégration des biotechnologies, traitements s'adressant à des groupes de patients plus petits, contraintes réglementaires, maîtrise des dépenses de santé, génériques... Les choix d'investissements des laboratoires (recherche clinique, production...) sont réalisés en fonction de nombreux critères, avec lesquels malheureusement la France se montre de moins en moins attractive, notamment pour les essais cliniques. Ce n'est qu'en améliorant fondamentalement l'environnement de la prise de décision et en transformant les atouts de la France en avantages compétitifs que l'on pourra faire face aux enjeux de l'industrie pharmaceutique dans les années qui viennent.



Pascal LE GUYADER

Juriste de formation, Pascal Le Guyader est actuellement Directeur des Affaires Générales, Industrielles et Sociales du LEEM, organisation professionnelle représentant les entreprises du médicament en France. Après un troisième cycle en management et gestion des ressources humaines à l'IGS Paris, tout en étant gérant d'une SARL familiale, il entre au LEEM en 1995 en tant que juriste en droit social. Pascal Le Guyader occupe le poste de responsable des relations du travail. Il devient directeur des affaires sociales, de l'emploi et de la formation professionnelle en 2003, puis sera en plus responsable des affaires industrielles en 2009. Dans l'exercice de ses fonctions, il a notamment créé en 2010 la mission handicap de branche, en charge de développer l'insertion des personnes atteintes d'un handicap (plus de 140 recrutements par an).

Hervé CHNEIWEISS, directeur du laboratoire Neurosciences Paris Seine (Inserm/CNRS/UPMC) de l'Institut de Biologie du campus Jussieu

« Ethique et Recherche en Santé »

Mon propos est de restituer l'innovation thérapeutique dans le contexte éthique de la recherche biomédicale, et de mettre en avant les tensions existantes entre les différents possibles et les différents acteurs. Les besoins médicaux sont importants et l'économie du soin devrait absorber 20% du PIB en France en 2025, alors qu'elle en représente aujourd'hui environ 13%. Une augmentation liée au mode de vie, incluant le vieillissement de la population. Le devoir de la recherche académique est non seulement de développer les connaissances mais aussi de les transférer pour développer des traitements. Il n'est pas éthique de laisser mourir des patients cancéreux ou atteints de la maladie d'Alzheimer. Il faut nécessairement répondre aux besoins.

Face à ces besoins, le danger classique de la recherche fondamentale reste l'idéologie de la promesse : nous allons comprendre et nous allons soigner. J'ai assisté à l'annonce de la découverte du gène responsable de la maladie de Huntington en 1986. Force est de constater en 2014, que nous n'avons toujours pas la moindre idée de comment soigner cette maladie neurodégénérative. Il faut se méfier d'un certain fantasme d'un développement technologique tel que nous allons pouvoir tout guérir et que même la mort pourrait à terme ne plus exister. Il nous faut identifier les barrières épistémologiques qui s'opposent à nos progrès, par exemple la question des modèles animaux employés. Nous réussissons à guérir beaucoup de souris mais au final peu de traitements ont réellement pu être transposés à l'homme.

Autre question : à qui appartiennent les découvertes ? Les projets de recherche sont de plus en plus souvent menés avec des financements du public, du privé et des associations de patients. Comment répartir la propriété intellectuelle ? Comment éviter de faire payer deux fois la recherche : une fois avec le financement public et une seconde fois en achetant le médicament ?



Hervé CHNEIWEISS

Docteur en médecine et docteur en science, directeur de recherches au CNRS, neurobiologiste et neurologue, Hervé Chneiweiss anime l'équipe « Plasticité Gliale » et est directeur du laboratoire Neurosciences Paris Seine (Inserm/CNRS/UPMC) de l'Institut de Biologie du campus Jussieu. Ses travaux portent sur la biologie d'une population de cellules gliales du système nerveux, les astrocytes. Son équipe étudie plus particulièrement les mécanismes liant l'astrocyte à la genèse et au développement des tumeurs cérébrales. La caractérisation au sein de tumeurs cérébrales de cellules aux caractères « souches » pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses. Hervé Chneiweiss est rédacteur en chef depuis 2006 de la revue *Médecine/Science*, membre du Conseil scientifique de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST) et de la Fondation pour la recherche médicale (FRM). De 2000 à 2002, il a été conseiller technique pour les sciences du vivant et la bioéthique auprès du ministre de la recherche. Il est président du comité d'éthique de l'Inserm, membre du CCNE et du CIB de l'UNESCO. Il est l'auteur de *Bioéthique : Avis de tempêtes* (avec Jean-Yves Nau, Alvik, 2003), *Neuroscience et Neuroéthique : des cerveaux libres et heureux* (Alvik 2006) et *l'homme réparé* (Plon 2012).

Présentation des participants

Liste des participants

ABIDI Affef

Doctorante, Université d'Aix-Marseille, Ecole Doctorale des sciences de la vie et de la santé (EDSVS)

Mon projet de thèse concerne l'étude des bases génétiques des encéphalopathies épileptiques précoces (EEP) pour identifier de nouveaux gènes responsables d'épilepsie, et étudier le gène KCNQ2, qui est une cause d'épilepsie décrite depuis peu. Aujourd'hui, 80% des patients demeurent sans diagnostic moléculaire. Nous avons actuellement 23 patients atteints d'épilepsies sévères du nourrisson, comportant une mutation dans ce gène, ce dernier étant déjà connu pour donner des épilepsies bénignes du nourrisson. Nous souhaitons répondre aux questions suivantes : 1) quelle est l'atteinte provoquée par ce gène chez nos patients? 2) comparer les mutations responsables d'un phénotype bénin et d'un phénotype sévère 3) Est-il possible de restaurer la fonction de ce gène chez les patients EEP par des agents pharmacologiques? Les résultats obtenus devraient permettre d'améliorer les connaissances sur la régulation des canaux KCNQ, leur fonction au cours du développement du cerveau. Nous espérons que ce projet se traduira in fine par un essai clinique pour les patients EEP porteurs d'une mutation dans le gène KCNQ2. Objectifs : améliorer le diagnostic, créer de nouveaux modèles d'études, identifier de nouvelles approches thérapeutiques.



Motivation : Mieux comprendre le monde du médicament pour mieux placer ma recherche au sein du contexte actuel. Recherche active de nouveaux partenariats privés-publics qui s'inscrivent dans le cadre d'une visée translationnelle.

ALAVI NAINI Seyedeh Maryam

Doctorante, Université Paris-Diderot, BioSPC

Les molécules psycho-actifs sont des outils essentiels pour le traitement des maladies mentales ainsi que pour disséquer le fonctionnement du système nerveux. Cependant, très peu de nouveaux médicaments psycho-actifs ont été découverts au cours des dernières décennies et la plupart d'entre eux ont été découverts par hasard. Nous avons développé une approche simple qui combine un système d'enregistrement automatique de la motilité à la complexité biologique des animaux vivants pour identifier in vivo de nouvelles molécules psycho-actives en utilisant des embryons de poisson zèbre. Elle permet l'identification de "code-barres" comportementaux de sorte que les comportements complexes peuvent être réduits à une série de comportements simples quantifiables. Ces "code-barres" permettent ensuite de classer les médicaments psychotropes et d'évaluer leur psycho-activité. Les criblages à haut débit de banques ou de composés chimiques psycho-actives génèrent d'énormes volumes de données. Le logiciel « Z » que notre équipe a développé permet aux utilisateurs d'examiner des milliers de données en une poignée de secondes et d'identifier rapidement de nouveaux composés grâce à la puissance des comparaisons effectuées. Cette approche permet d'identifier rapidement de nouvelles molécules psychotropes et de prédire leurs cibles moléculaires, la toxicité ainsi que l'activité psychotrope.



Motivation : Comprendre les liens entre recherche privée et publiques. Projet de création d'une start-up qui aura pour objectif le développement de criblages à haut débit de banques de composés chimiques pour l'identification des molécules psycho-actives.

ALMASRI Jiana

Doctorante, CPBS de Montpellier



Les infections bactériennes sont la cause de très nombreuses pathologies parfois mortelles et souvent extrêmement contagieuses. Certaines bactéries comme *Mycobacterium tuberculosis* sont responsables de deux millions de morts par an dans le monde. L'utilisation quasi-systématique et abusive d'antibiotiques durant les dernières décades a eu pour conséquence l'apparition rapide de souches bactériennes résistantes rendant inefficaces les antibiotiques actuels. Les aminoglycosides (AGs) sont un groupe important d'aminocyclitols utilisés en clinique pour traiter des infections sévères (Gram -, + et mycobactéries). Aujourd'hui, leur efficacité est menacée, comme pour les autres antibiotiques, par une incidence croissante de souches résistantes. Le mode majeur de résistance est la modification enzymatique de l'AG, par exemple par des acétyltransférases (AACs). Le projet vise à comprendre les bases moléculaires et structurales de l'inactivation des AGs par les AACs bactériennes. Il s'appuie sur des techniques de cinétiques transitoires, cristallographie aux rayons X et ITC. Des informations complémentaires seront apportées par l'utilisation d'analogues chimiques d'AGs. Enfin, le projet trouve un prolongement naturel en microbiologie par la recherche des mutations naturelles des AACs corrélées à la sensibilité des souches cliniques. La collaboration entre les deux instituts dans lesquels sera effectuée la thèse en co-tutelle permettra de rassembler toutes les expertises nécessaires à la réalisation de ce projet.

Motivation : Acquérir des connaissances sur la recherche industrielle. Rencontrer des chercheurs académiques et privés et bénéficier de leur expérience scientifique.

AMADO Inês

Chercheur post-doctorant, Unité Biologie des Populations Lymphocytaires, Institut Pasteur, Paris



Différents mécanismes de régulation contrôlent l'homéostasie du système immunitaire afin de maintenir constant le nombre de cellules. Nous proposons un nouveau modèle dans lequel l'homéostasie des lymphocytes peut être assurée grâce à la capacité des lymphocytes à percevoir leur propre densité. Ce type de mécanisme est à rapprocher des systèmes primordiaux de quorum-sensing utilisés par les bactéries. En effet, les bactéries peuvent percevoir l'accumulation de métabolites microbiens sécrétés au sein de leur population, leur permettant de dénombrer les cellules présentes et d'adapter leur croissance en conséquence. Des données expérimentales confirment l'existence d'un mécanisme de quorum-sensing, orchestré par l'IL2 et les Treg, crucial dans le maintien de l'homéostasie des lymphocytes T CD4+. La compréhension des acteurs moléculaires derrière le contrôle de la production d'IL-2 parmi les lymphocytes T CD4+ permettront le développement des thérapies plus efficaces pour certaines maladies auto-immunes. On espère identifier plusieurs molécules responsables de la production d'IL-2 parmi les lymphocytes T CD4+ pouvant être utilisées en thérapie chez l'Homme.

Motivation : Après la recherche académique et fondamentale, j'aimerais voir ma connaissance scientifique et mes compétences acquises être appliquées dans des domaines différents: thérapeutique privé et ciblé; veille scientifique; management des projets et/ou de promouvoir l'interface entre la recherche fondamentale et celle des entreprises privées.

ARNAUD Karen

Doctorante - Cerveau, comportement et cognition ED3C, Paris



L'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est l'apparition de plaques amyloïdes résultant de l'agrégation du peptide β A4, produit du clivage dysfonctionnel du précurseur de la protéine amyloïde (APP) par les gamma et béta-sécrétases. Physiologiquement, l'APP est clivée par une alpha-sécrétase qui génère un fragment soluble de l'APP (sAPP). Ce sAPP stimule la neurogenèse adulte à partir de cellules souches neurales. Dans la maladie d'Alzheimer (AD), la formation du β A4 exclue celle du sAPP du fait des positions respectives des 3 sites de clivage alpha, béta et gamma. Le laboratoire a récemment mis en évidence une structure contribuant de façon très importante à l'expression de l'APP et explore la possibilité de cibler cette source dans des modèles murins de la pathologie. Mon projet de thèse s'inscrit dans la possibilité de réguler génétiquement l'expression des formes sauvages et mutées de l'APP au niveau de cette source et de suivre les conséquences de ces interventions dans la neurogenèse adulte et la formation des plaques amyloïdes. Nos premiers résultats démontrent que la recombinaison spécifique du gène dans notre structure cible diminue d'un facteur 2 la neurogenèse adulte au niveau de la zone subventriculaire. Nos expériences en cours consistent à mesurer la neurogenèse dans des souris mutantes et à suivre son évolution après perte du gène muté (ciblage par shRNA) et expression du gène sauvage. Ces expériences de perte et gain de fonction font appel à l'utilisation d'AAV.

Motivation : L'Ecole de l'Innovation me permet d'intégrer des connaissances dans le domaine de la recherche translationnelle, et de la recherche privée, de connaître et comprendre les liens qui existent actuellement entre domaine public et entreprises privées.

BARANGER Mathilde

Doctorante, ED414, Strasbourg



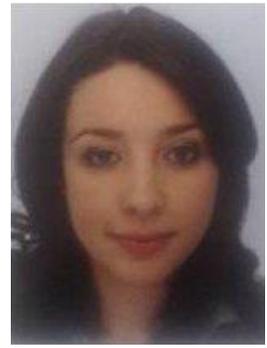
Par sa fréquence et sa gravité, le cancer colorectal (CCR) demeure un problème de santé publique. L'objectif global de mon projet de recherche est de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'homéostasie intestinale au travers de Mucdhl, une cadhérine atypique peu étudiée, mais qui semble jouer un rôle très particulier dans l'épithélium intestinal et être impliquée dans les CCR. Mon travail a pour objectif d'améliorer notre compréhension de la physiologie intestinale et de ses dysfonctionnements, un prérequis pour générer de nouveaux traitements contre les CCR. L'expression de Mucdhl est perdue dans les CCR et son maintien dans les cellules cancéreuses coliques diminue leur potentiel tumoral. Pour comprendre le rôle de Mucdhl dans l'homéostasie intestinale, j'étudie des souris invalidées pour Mucdhl qui présentent des défauts de structure et de fonctionnement de l'intestin et semblent plus sensibles aux CCR. Pour élucider le rôle de Mucdhl dans la cellule intestinale, j'ai identifié de nouveaux partenaires cellulaires et déterminerai les conséquences de ces interactions sur le mode d'action de Mucdhl. Les altérations présentes chez les souris invalidées pour Mucdhl seront caractérisées afin de déterminer leur origine et leur impact sur la tumorigenèse.

Motivation : Approfondir mes connaissances concernant le développement d'un médicament afin qu'il soit utilisé en clinique. Mieux comprendre l'implication d'un biologiste au sein d'une industrie.

BECHERIRAT Selma

Doctorante, Biologie et Biotechnologie (B2T), Paris

L'association du Bevacizumab, un anti-angiogénique, avec une chimiothérapie constitue depuis quelques années un nouvel outil thérapeutique qui a permis d'allonger significativement la survie des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Suite à ces résultats cette association a été testée en situation adjuvante mais les résultats escomptés n'ont pas été observés, avec au contraire un effet délétère sur la survie globale pour les patients traités avec cette association. L'objectif de notre projet est de reproduire cette situation en préclinique afin de déterminer les causes de cet échec. Dans un premier temps nous avons créé un modèle animal mimant au mieux la maladie humaine (modèle orthotopique : greffe intra-caecale et résection de la tumeur 14 jours plus tard). L'effet de différents traitements est évalué en adjuvant sur 3 modèles différents (3 xénogreffes tumorales humaine). L'éventualité d'une accélération de croissance sera ainsi testée, tout comme l'éventualité d'une réponse au traitement et cela selon le type de chimiosensibilité de la tumeur humaine choisie.



Motivation : Je souhaite m'orienter dans la recherche en cancérologie dans le domaine des nouvelles stratégies thérapeutiques. Cela me permettra de plus d'en savoir plus sur les enjeux de la recherche entre les laboratoires privés et publics.

BEN MOHAMED Fatima

Chercheur Post-Doctorant, Unité de défense innée et inflammation INSERM U874, Institut Pasteur, Paris

La mucoviscidose ou cystic fibrosis (CF) est la maladie génétique mortelle la plus courante chez la population caucasienne avec une espérance de vie de moins de 40 ans. Cette maladie est due à des mutations dans le gène codant pour une protéine régulatrice de la conductance transmembranaire appelée CFTR (CF transmembrane regulator). Cette protéine est un canal chlorure exprimé à la surface des cellules épithéliales pour réguler le transport des ions à travers l'épithélium des voies aériennes. Le dysfonctionnement de ce canal conduit à la déshydratation du mucus bronchique avec comme conséquence une infection bactérienne chronique par des pathogènes opportunistes. Environ 80% de patients atteints de la mucoviscidose sont chroniquement infectés au niveau pulmonaire avec *Pseudomonas aeruginosa*, qui est la principale cause de mortalité chez les patients CF. Le but de ce projet est de comprendre le mécanisme de la défense anti-bactérienne dans la mucoviscidose. Nous disposons au laboratoire de plusieurs modèles in vivo et in vitro d'infection pulmonaire avec *Pseudomonas aeruginosa*, qui nous permettront de trouver à long terme des stratégies pour éradiquer la bactérie des poumons de patients atteints de cette maladie.



Motivation : Dans le cadre de mon projet professionnel je souhaite m'orienter vers la recherche appliquée dans l'industrie pharmaceutique ou une entreprise de biotechnologie. Cette initiative est une très bonne opportunité pour faire valoir nos capacités et notre savoir-faire aux autres organismes de recherche notamment le privé. C'est aussi une opportunité pour alimenter le réseau professionnel pour des éventuelles collaborations futures.

BENBARCHE Salima

Doctorante, Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Strasbourg

Les mécanismes régulant le processus qui aboutit à la formation des plaquettes sanguines, appelé thrombopoïèse, reste encore méconnus. L'objectif de mon projet de thèse est d'étudier la boucle de rétroaction entre immunité et thrombopoïèse sous l'angle des interleukines.

Projet confidentiel.

Motivation : Compléter ma formation et mieux appréhender les liens entre la recherche publique et la recherche privée afin de faciliter mon insertion professionnelle.



BERNARD Quentin

Doctorant, Strasbourg

Je travaille actuellement sur la mise en place de l'immunité par les cellules de l'épiderme (kératinocytes) lors de l'infection par *Borrelia* (agent infectieux de la Borréliose de Lyme). Avec un intérêt particulier sur l'impact de la blessure induite par la tique sur la mise en place de l'inflammation envers la bactérie. La transmission de la bactérie se fait dans un contexte de lyse cellulaire (morsure de tique, effet lytique de la salive de tique). Cette lyse libère des molécules immunogènes tels que les ARN doubles brins qui se lient à TLR3. J'étudie l'influence de l'activation de TLR3 sur la réponse inflammatoire envers *Borrelia* (véhiculée par TLR2). Une synergie entre TLR3 et TLR2 est observée. Cependant, selon les conditions environnementales, cette synergie peut se transformer en inhibition. J'ai aussi étudié les voies de signalisation impliquées.

Motivation : La collaboration entre le public et le privé me paraît essentielle puisqu'elle permet l'articulation de la recherche appliquée et de la recherche fondamentale. Cette rencontre va me permettre de comprendre comment ces collaborations peuvent être mises en place. Je vais effectuer quelques années en post-doctorat aux USA. Puis j'aimerais acquérir de l'expérience dans le monde du privé, afin dans l'idéal, de monter une start-up en biologie.



BIARD Lucie

Doctorante, ED 393 Pierre Louis de Santé Publique, Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale, Paris



Dans les études cliniques multicentriques, les patients issus d'un même centre partagent des caractéristiques communes, un environnement de soin, responsables d'un certain degré de corrélation quant à leur devenir. Il en résulte parfois une hétérogénéité entre les centres sur la distribution propre du critère du jugement ou une variation de l'effet des facteurs pronostiques (nouveau traitement par exemple) entre les centres. Afin de confirmer l'existence de hétérogénéité, il est possible de tester l'effet centre aléatoire ; des procédures de permutation ont été proposées afin de pallier les limites des méthodes usuelles, notamment dans le cas de conditions non-asymptotiques. L'objectif est de développer une procédure de test des effets aléatoires, reposant sur des permutations, dans un modèle de Cox à effets mixtes, pour l'analyse de l'effet centre en recherche clinique avec des critères de jugement reposant sur des données de survie multicentriques. La procédure de test sera mise en application avec des données réelles d'études multicentriques où l'effet centre est une préoccupation clinique fréquente : études en réanimation, onc-hématologie et greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'effet centre sera testé et analysé dans le but d'identifier les facteurs associés à et pouvant expliquer l'éventuelle variabilité entre les centres, pour ces spécialités médicales.

Motivation : Approfondir mes connaissances des acteurs présents et à venir de la transversalité en recherche biomédicale, appréhender son fonctionnement et les interactions entre secteurs privé et public, en France et au niveau global.

BONOSE Myriam

Chercheur, Maitre de conférences, Groupe de Chimie Analytique - Université Paris Sud



La majorité des maladies métaboliques congénitales associées à des troubles neurologiques sont de révélation précoce, mais elles ne sont pas toutes diagnostiquées dans l'enfance. Ceci est principalement lié au manque de méthodologies analytiques permettant l'étude systématique du métabolome dans le liquide céphalorachidien (LCR). En collaboration avec des neuropédiatres de l'APHP, nous avons développé lors de ces 3 dernières années une plateforme d'analyse des neurotransmetteurs dans le LCR. Cependant, sur plus de 1200 dosages effectués pour des enfants souffrant de troubles neurologiques recrutés sur toute la France, moins de 5 % des résultats se sont révélés positifs. Ces faits témoignent de l'impérieuse nécessité de rechercher de nouveaux biomarqueurs par l'exploration systématique du métabolome. Ainsi, le principal objectif de ce projet est de développer une plateforme analytique destinée à l'étude du lipidome dans le LCR. Les développements analytiques concernés par les travaux précédents ont porté essentiellement sur la résolution de problèmes liés aux méthodologies existantes de dosage des acides organiques urinaires et des neuromédiateurs dans le LCR. A terme, les nouveaux développements envisagés porteront sur l'analyse des gangliosides, des stérols et de leurs produits d'oxydation ainsi que des leucotriènes.

Motivation : Elargir le champ d'application de mes compétences analytiques dans le domaine de la santé. A moyen terme, établir des liens plus étroits avec des industriels dans ce domaine voire réaliser des missions dans des laboratoires privés.

BOUAZIZI Hana

Doctorante, INSERM UMR 1060 Bât. Louis Pasteur, IMBL, Lyon

L'infection de l'homme et du chien par *Leishmania infantum*, protozoaire flagellé endémique en méditerranée, en Amérique du Sud et en Chine, s'exprime par un large gradient de symptômes cliniques et biologiques. Le processus de transformation de la forme promastigote (injecté par le phlébotome vecteur et infectante pour l'homme) en la forme amastigote (de multiplication et de dissémination chez les hôtes vertébrés dont l'homme) pourrait s'avérer crucial pour le devenir du parasitisme. Des études récentes indiquent des changements importants dans le métabolisme des lipides lors de cette phase de transformation avec un enrichissement du parasite en phospholipides, acides gras libres et cholestérol. L'établissement du rôle de ces différents lipides pourrait aider à identifier des cibles thérapeutiques privilégiées et proposer de nouveaux médicaments contre les leishmanioses. Notre objectif est donc de préciser les variations dans les métabolismes des lipides lors du processus de transformation promastigote-amastigote de *L. infantum*. D'abord par une quantification des acides gras libres, des phospholipides, des triglycérides, des esters de cholestérol et du cholestérol, chez des promastigotes de 10 souches isolées à l'Institut Pasteur de Tunis, chez l'homme et chez le chien. L'autre partie de notre travail se focalisera sur les acides gras, et plus particulièrement les acides gras oméga 3 et 6, et leur contribution à la pénétration du parasite dans la cellule hôte.



Motivation : Acquérir et approfondir mes connaissances dans le domaine de l'innovation thérapeutique. M'orienter vers la recherche industrielle.

BOUVIN-PLEY Mélanie

Doctorante, ED549 Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV), Tours

La plupart des sujets infectés par le VIH développent des anticorps neutralisants (AcN). A l'échelle individuelle, ces AcN exercent une pression de sélection sur le virus qui aboutit à la sélection de variants d'échappement résistants. Le but de notre étude était de vérifier si, suite à la pression exercée par les AcN chez chaque individu infecté, le VIH évoluait à l'échelle populationnelle au cours de l'épidémie vers une résistance accrue aux AcN. Nous avons travaillé sur des virus issus de prélèvements sanguins de patients infectés par le VIH à trois périodes de l'épidémie (1987-1991, 1996-2000 et 2006-2010). Nous avons comparé leur sensibilité à la neutralisation en présence d'un large panel d'anticorps monoclonaux largement neutralisants. La comparaison de la sensibilité à la neutralisation des virus nous a permis de montrer que le VIH s'est adapté progressivement à la réponse immunitaire de la population humaine au cours de l'épidémie, en devenant de moins en moins sensible aux anticorps neutralisants. Et ceci malgré la remarquable puissance des anticorps monoclonaux développés ces dernières années. Cette adaptation du virus, en particulier de sa glycoprotéine d'enveloppe, pourrait s'accompagner également d'une évolution de ses propriétés fonctionnelles d'attachement et d'entrée dans ses cellules cibles.



Motivation : Etre informée des opportunités de carrières publiques/privées en France et mieux appréhender l'activité des entreprises françaises privées, afin de choisir mon orientation professionnelle.

BRIELLE Régine

Doctorant, VAS (Vie Agro Santé), Rennes

Nous avons récemment identifié chez *Staphylococcus aureus* un nouveau système de mort programmée, appelé système toxine-antitoxine de type I. Ce système comprend deux ARN, un ARN sens, SprG1, qui code deux peptides membranaires toxiques (PepG131 et PepG144), et un ARN anti-sens, SprF1, qui réprime l'expression de SprG1 en condition physiologique. La surexpression de PepG131 et PepG144 induit la mort de *S. aureus*. Ces peptides sont également excrétés dans le milieu extracellulaire où ils sont capables de lyser des bactéries Gram+ et Gram- ainsi que les érythrocytes humains. Ces peptides ont la particularité de posséder des caractéristiques communes aux peptides antibactériens connus comme la nisine : polycationiques, hydrophobes, de taille inférieure à 45 acides aminés et possédant un domaine transmembranaire. Notre objectif est d'optimiser la séquence en acides aminés de PepG144 et PepG131 dans le but de développer de nouvelles molécules antibactériennes ce qui représente un réel challenge dans le contexte actuel d'émergence de souches multi-résistantes aux antibiotiques, notamment pour les infections à *S. aureus* représentant la 2ème cause de maladies nosocomiales en France.

Motivation : Durant mon parcours professionnel, je souhaite travailler en collaboration étroite entre laboratoires de recherche et entreprises privées afin de valoriser au mieux les travaux de recherche, d'être innovant et compétitif dans le secteur de l'antibiothérapie.

CHALOIN Laurent

Chercheur CNRS, Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologie pour la Santé, Montpellier

Deux thématiques sont développées actuellement au laboratoire, l'une ayant attiré au développement d'inhibiteurs d'enzymes bactériennes en vue de limiter les résistances aux antibiotiques, et l'autre consistant à améliorer les traitements anticancéreux à base d'analogues nucléosidiques cytotoxiques. Notre projet est de bloquer des activités enzymatiques clés dans les processus de résistance. Et la mise au point par criblage de petites molécules inhibitrices figeant la dynamique enzymatique. Nous sommes en cours d'évaluation du caractère novateur, de la valeur thérapeutique de l'approche en cours de développement en vue d'envisager d'une coopération future. Et peut-être une évolution future du projet vers le diagnostic médical ?

Motivation : Les échanges scientifiques avec le tissu industriel sur une nouvelle approche en antibiothérapie que nous développons depuis peu. La valorisation de composés anticancéreux déjà sous couverts d'un brevet.



CHOPY Damien

Chercheur, Institut Roche de Recherche et Médecine Translationnelle, Boulogne-Billancourt

L'Institut Roche de Recherche et Médecine Translationnelle (IRRMT) a été créé en 2011 et a pour mission d'identifier des opportunités de partenariat dans les aires d'intérêt de la R&D du groupe Roche, de mettre en place ces partenariats sous un format pertinent pour les parties et de les suivre afin que ces projets délivrent ou évoluent pour répondre à une question d'intérêt. Aujourd'hui l'IRRMT a noué plusieurs dizaines de partenariats sur la base de projets scientifiques collaboratifs originaux. Le portefeuille de projets actuel est composé de 25 projets et est équilibré principalement entre l'oncologie, les neurosciences, et les maladies infectieuses. De part des projets collaboratifs ambitieux, la R&D Roche souhaite accéder à l'excellence scientifique, à des ressources technologiques originales et à construire un réseau d'experts pour soutenir la stratégie d'innovation du groupe.



Motivation : Partager mon expérience concernant l'entrée dans l'industrie après une thèse à l'Institut Pasteur et sur les modalités de partenariat public/privé.

CIFUENTES Diana

Doctorant, B2T, Hôpital Saint-Louis, Paris

Les maladies cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer partagent un facteur de risque important: hypertension artérielle. Des données épidémiologiques montrent une étroite relation entre ces deux pathologies, en effet les personnes atteintes d'hypertension artérielle ont un risque accru de développer des troubles cognitifs. Notre équipe a développé un modèle murin combinant ces deux pathologies pour reproduire un scénario physiopathologique plus fidèle à celui présent chez l'humain. Nous émettons l'hypothèse que l'hypertension artérielle accélère et aggrave la maladie d'Alzheimer par une altération structurale et fonctionnelle de la vascularisation cérébrale. La souris APPPS1 est implantée avec une pompe osmotique chargée d'angiotensine pour obtenir le modèle à double pathologie. Nous effectuons des tests de comportement, de vaso-réactivité, d'électrophysiologie et de biologie moléculaire. Nos souris sont évaluées à 4 et 8 mois. Notre équipe vise à démontrer que la composante vasculaire est primordiale pour l'installation et l'aggravation de cette maladie neurodégénérative. La circulation et la microcirculation cérébrale est compromise très tôt dans la maladie et peut ainsi être une piste pour des futures thérapies.



Motivation : Travailler en neurosciences dans le secteur privé. Créer une start-up en Amérique Latine.

DELORME Vincent

Chercheur post-doctorant, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL)

Mon projet s'inscrit dans le cadre d'un consortium européen (MM4TB), réunissant différents partenaires publics/privés, et dont l'objectif est la découverte de nouvelles molécules et cibles thérapeutiques dans le cadre du traitement de la tuberculose. Je suis en charge de réaliser des criblages de molécules par microscopie Haut débit/Haut contenu, dans un modèle biologique d'infection cellulaire par *Mycobacterium tuberculosis*. Je mène également un projet visant à déterminer la cible biologique (bactérienne) d'une nouvelle famille de composés. Les résultats attendus sont l'identification de nouvelles familles de composés anti-mycobactérien ainsi que la validation de nouvelles cibles potentielles pour le traitement de la tuberculose.



Motivation : Continuer à travailler sur des projets de recherche collaboratifs avec le privé, puis d'intégrer ou de créer une structure où je pourrais aider à la valorisation de la recherche et la stimulation de l'innovation en France, par exemple en favorisant la création de start-up.

DONG Jihu

Doctorant, École doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé de Strasbourg

Les glioblastomes sont les tumeurs les plus malignes du système nerveux central. Le mauvais pronostic et la résistance aux traitements de glioblastome sont liés à l'hétérogénéité cellulaire au sein de la tumeur, qui peut être expliquée par la présence des cellules souches cancéreuses. Par un criblage de chimiothèque, nous avons identifié une molécule qui induit la mort des cellules souches cancéreuses de glioblastomes. L'objectif de ma thèse est de : caractériser le mode d'action de la molécule; comprendre le mécanisme d'action de la molécule; évaluer l'effet anti-tumoral de la molécule sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. Nous avons pu montrer que la molécule induit la mort cellulaire, via la nécrose, uniquement sur les cellules souches cancéreuses de glioblastome en état quiescent. Cette spécificité est principalement liée à l'action acidité-dépendante de la molécule. Nous avons également montré que la molécule est active sur un modèle *in vitro* par la culture en 3D. Pour la suite de ma thèse, nous souhaitons évaluer l'efficacité de notre molécule sur un modèle animal *in vivo* de glioblastome et tester son activité sur d'autres types de cellules souches cancéreuses.



Motivation : Mieux connaître l'environnement de recherche en innovations thérapeutiques dans le secteur privé.

DURY Lauriane

Doctorante, Ecole Doctorale Inter-Disciplinaire Sciences-Santé (EDISS), Bron

En cancérologie, l'un des freins majeurs à la guérison totale et pérenne des malades est la résistance des cancers aux traitements de chimiothérapie. Lorsqu'elle est surexprimée à la membrane plasmique, la protéine MRP1 (Multidrug Resistance Protein 1) peut participer à cette résistance en transportant des agents chimiothérapeutiques vers l'extérieur des cellules cancéreuses. Certains composés ont la capacité de stimuler l'efflux rapide et massif de glutathion (GSH), anti-oxydant intracellulaire, par MRP1 et d'entraîner la mort sélective des cellules surexprimant cette protéine. Ce phénomène, connu sous le nom de sensibilité collatérale, constitue une nouvelle stratégie d'éradication des cellules cancéreuses résistantes surexprimant MRP1. Les objectifs de mon projet de thèse sont de trouver des composés hautement efficaces en sensibilité collatérale contre MRP1, de caractériser le lien entre efflux de GSH et mort cellulaire, et enfin de déterminer le niveau d'implication de MRP1 dans ce phénomène. Le criblage de flavonoïdes sur différents types cellulaires surexprimant MRP1 a permis la sélection de quelques composés « hits », candidats à une caractérisation in vitro plus poussée, afin d'étudier par la suite leurs effets in vivo. L'existence de ces composés dans l'alimentation humaine en fait de bons candidats pour de futures applications éventuelles.



Motivation : Avoir des interactions avec des entreprises, ce que ma formation universitaire ne permet que rarement. Enfin, je pourrais ainsi conforter mon idée de vouloir m'orienter vers le domaine du privé après mon doctorat.

EL MACHHOUR Raja

Chercheur post-doctorant, INSERM

Etude de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules souches tumorales au cours du cancer de la peau. Le projet a pour but d'étudier le rôle de la réponse immunitaire dans le contrôle de la quiescence/activation des cellules souches tumorales de mélanome dans un modèle 3D de peau humaine reconstruite in vitro et dans un modèle préclinique murin de dormance tumorale. L'étude porte également sur la sensibilité comparée des mélanocytes malins quiescents ou actifs aux molécules pharmacologiques anticancéreuse couramment utilisés pour traiter le mélanome. Mieux comprendre comment les voies de l'inflammation chronique agissent sur le comportement des cellules souches tumorales est essentiel pour développer de nouvelles stratégies de prévention et de traitement des cancers.



Motivation : Découvrir l'organisation ainsi que l'environnement et les métiers de la recherche dans les entreprises afin de préparer au mieux mon évolution de carrière.

ENDOUGOU EFFA Anne-Marie

Doctorante, école doctorale biologie sante de Lille (EDBSL)

Les hépatites restent un problème de santé publique dans le monde avec environ 3% de la population mondiale atteinte d'hépatite chronique C, environ 4 millions de nouveaux cas d'hépatite C chaque année et une prévalence allant jusqu'à 13% en Afrique. Mon projet porte sur une plante médicinale et a pour objectifs de vérifier l'efficacité de cette plante réputée efficace contre les hépatites, puis la caractériser et isoler ses composés actifs. Le projet s'articule en plusieurs points: 1) la recherche de l'efficacité de la plante dans différents modèles d'hépatites sur les cellules (modèle TNF α /IFN γ) et chez la souris (modèle CCl $_4$, ConA, hépatites virales, hépatite alcoolique), 2) la caractérisation phytochimique de cette plante, l'isolement et l'identification de ses composés actifs, 3) le dressage de son profil toxicologique 4) la détermination du mécanisme d'action. Nos premiers résultats ont montré une innocuité de la plante et son efficacité sur un modèle d'hépatite lié aux radicaux libres. Au terme de ce projet, nous nous attendons à avoir: 1) Un profil d'efficacité de la plante par rapport aux différents modèles d'hépatites testés 2) Son profil de toxicité, 3) les composés actifs purs et identifiés 4) un aperçu sur son mécanisme d'action.

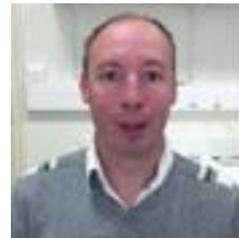


Motivation : Valoriser au mieux mon travail de recherche. Acquérir les compétences nécessaires à cette valorisation. Mieux connaître et comprendre l'industrie de la santé qui me semble être un partenaire important dans la valorisation de mon travail de recherche

ESPELI Olivier

Directeur d'équipe, CNRS, CIRB-College de France, Paris

L'axe de recherche principal de mon équipe est la compréhension des mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire des bactéries. La capacité à adapter son cycle cellulaire à l'environnement est une propriété essentielle lors de l'infection d'une cellule hôte par une bactérie. Cet état, appelé persistance, permet à la bactérie d'échapper transitoirement aux stress provoqués par les cellules de l'immunité ou les antibiotiques. Cette propriété pourrait être un des éléments essentiels au développement des infections bactériennes chroniques. Nous étudions l'infection de cellules immunitaires, les macrophages, par une bactérie identifiée chez des patients atteints par une maladie chronique. Grâce à une combinaison d'approches génomiques non biaisées et de biologie cellulaire à l'échelle de la cellule unique nous cherchons à caractériser le réseau génétique reliant les stress générés par le macrophage et le contrôle du cycle cellulaire bactérien. Objectifs : caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance au stress de la bactérie, identifier de nouvelles cibles potentielles d'antibiotiques, rajouter l'utilisation d'antibiotiques en développant des protocoles adaptés à la persistance.



Motivation : Une partie des recherches de mon équipe apparaît aujourd'hui connectée directement avec certaines maladies infectieuses chroniques. Mon objectif lors de ce workshop est de percevoir l'intérêt potentiel des acteurs de la santé pour ce type de projet de recherche, d'établir des contacts et de confronter mes projets à ceux des autres participants du workshop.

FLEURENCE Julien

Doctorant, Ecole doctorale Biologie Santé, Nantes



Le gliome (GB) de haut grade, notamment avec le glioblastome multiforme (GBM), est le cancer du cerveau le plus fréquent et le plus dévastateur, et ce malgré, les récents progrès thérapeutiques. En collaboration avec une start-up (ATLAB pharma) nous avons développé un anticorps monoclonal spécifique du OAcGD2 dans le cadre des tumeurs neuroectodermiques comme le GBM. Nos objectifs sont d'étudier la valeur pronostique du OAcGD2 ainsi que sa distribution cellulaire dans les lignées de GB et les cultures primaires de GB. Nous envisageons également d'étudier sa cytotoxicité immunologique dans les différentes lignées et primo-culture de GB, l'effet thérapeutique de l'association immunothérapie anti-OAcGD2/radiothérapie/chimiothérapie. Enfin nous voulons également démontrer l'efficacité de la radiothérapie ou la chimiothérapie associée avec l'immunothérapie anti-OAcGD2 dans un modèle de tumeur orthotopique, à l'aide de souris NOD-SCID. L'objectif étant à terme la mise en place d'un essai clinique de phase I chez les patients atteints de GBM.

Motivation : Compléter ma connaissance sur le développement du médicament mais également de découvrir les innovations thérapeutique en cours dans les différents domaines médicaux. Rencontrer différents experts spécialisés dans la création de start-up, la propriété intellectuelle ou dans le financement de projet de recherche.

HABERMACHER Chloé

Doctorante, ED Vie et Santé, Strasbourg



Les récepteurs canaux, appelés aussi LGICs, sont des protéines transmembranaires qui permettent le passage sélectif d'ions à travers la membrane. Si les récepteurs nicotiques et glutamatergiques sont maintenant bien connus, il n'en est pas de même pour les récepteurs P2Xs. Ces derniers sont activés par l'ATP extracellulaire, qui joue alors un rôle de neurotransmetteur. Le flux cationique entraîne une dépolarisation membranaire ainsi que l'activation des voies de signalisation intracellulaires, conduisant à la réponse biologique. Le rôle précis des récepteurs P2Xs dans certaines voies physiologiques, telles que la douleur, demeure encore mal compris, en raison d'un manque d'outils pharmacologiques spécifiques permettant de les activer sélectivement dans leur environnement natif. La résolution de la structure cristallographique du récepteur P2X4 de poisson zèbre (zfP2X4), a permis une avancée fondamentale dans la connaissance de cette famille de récepteurs. Cependant, le mécanisme d'ouverture du canal, phénomène appelé gating, reste encore mal connu. Nous avons décidé d'utiliser des dérivés d'azobenzènes photoisomérisables comme outils d'investigation : ces molécules nous permettent de contrôler les mouvements au sein de la protéine sous l'effet d'une irradiation lumineuse.

Motivation : opportunité de me familiariser avec les enjeux de la recherche industrielle. Participer à la réflexion quant à l'évolution des stratégies de découverte et de développement de nouveaux médicaments. Découvrir les possibilités de partenariat et de collaborations.

HAUSHALTER Carole

Doctorante, Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé(414), Strasbourg

L'acide rétinoïque (AR), dérivé actif de la vitamine A, est une molécule signal contrôlant divers aspects de la morphogenèse et de l'organogenèse (Niederreither et Dollé, 2008). Il a été montré qu'un embryon de souris au stade E8,5-9,5 déficient en AR génère de multiples malformations : il présente notamment d'importants défauts au niveau du cerveau antérieur. Il semble alors clair que l'AR a un rôle dans le contrôle du développement de cette structure qui constitue l'origine embryonnaire du cortex. Mon projet de thèse s'intéresse à comprendre quel est le rôle de l'AR sur la neurogenèse corticale dans l'embryon murin. Je me place à un stade embryonnaire un peu plus tardif, du jour embryonnaire E16,5 jusqu'aux stades péri-nataux, ce qui me permet d'observer la mise en place des grandes populations neurales du cortex. L'objectif principal de ce projet est de réaliser une recherche détaillée des éventuelles anomalies dans la formation du cortex dû à une déficience en AR afin de définir les fonctions de l'AR sur la neurogenèse corticale et de mettre peut être en évidence un rôle de l'AR sur la production neuronale. Cette étude permettra de renforcer nos connaissances sur l'action pléiotrope de l'AR au cours du développement et de rendre envisageable de nouveaux axes de recherche dans le secteur thérapeutique.



Motivation : Mieux comprendre comment s'établit le lien entre recherche académique et recherche privée, et les attentes des deux partenaires. Appréhender les enjeux et les difficultés de la recherche industrielle.

KERVOELEN Charlotte

Doctorante, Ecole Doctorale Biologie Santé, Nantes

Le Myélome Multiple (MM) est une tumeur plasmocytaire encore incurable malgré les progrès thérapeutiques indéniables apportés par les nouveaux traitements comme les inhibiteurs du protéasome et les agents immunomodulateurs. Cette pathologie est hétérogène et regroupe plusieurs catégories de patients à fort impact pronostique caractérisées par leur génotype et leur profil d'expression. Les glucocorticoïdes (GCs), et en particulier la Dexaméthasone (Dex), sont très souvent utilisés chez les patients atteints de MM en monothérapie ou associés à d'autres agents cytotoxiques. Les GCs ont un puissant effet anti-inflammatoire mais ont aussi une activité anti-tumorale intrinsèque. La réponse cellulaire aux GCs présente une très grande variabilité aussi bien dans l'intensité que dans la spécificité de la réponse. Dans le MM, cette spécificité de la réponse aux GCs, en fonction des différentes entités moléculaires de patient, n'a jusqu'à présent pas été définie. C'est pourquoi les objectifs de cette thèse sont de définir un bio-marqueur de réponse à la Dexaméthasone en améliorant la connaissance des mécanismes moléculaires qui conduisent à la mort des cellules de MM en présence de Dex, mais également de définir les mécanismes de résistance à la Dex, pour permettre de proposer un rationnel pour l'utilisation de la Dex en association avec d'autres agents thérapeutiques.



Motivation : Meilleure connaissance des partenariats possible à chaque étape de mise au point d'un médicament ce qui pourra m'aider dans le choix de l'orientation de mon parcours professionnel. J'effectue une thèse CIFRE entre une jeune société de Biotechnologies et un laboratoire académique, tous deux ayant des collaborations avec de grands groupes pharmaceutiques.

KHELOUFI Marouane

Doctorant, Ecole Doctorale Biologie et Biotechnologie (B2T), Paris

Les maladies cardiovasculaires ont un impact socio-économique grandissant. Une des étapes précoces de leur développement est la perte des fonctions vasculo-protectrices des cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins. Mes travaux cherchent à identifier le rôle de l'autophagie dans l'activation endothéliale et le développement des plaques d'athérosclérose.

Projet confidentiel.

Motivation : Compléter ma formation et de discuter avec des acteurs de la recherche publique et de la recherche privée souhaitant partager leurs expériences professionnelles.



KOSZUL Romain

Directeur d'équipe CNRS, laboratoire Régulation spatiale des génomes, Institut Pasteur, Paris

Mon groupe travaille depuis 3 ans sur des questions fondamentales liées au métabolisme des chromosomes, et en particulier à leur organisation tri-dimensionnelle. Depuis quelques temps, il apparaît que nos approches interdisciplinaires mêlant génomique, physique et mathématique nous ouvrent des perspectives intéressantes et très inattendue en terme d'applications. Les analyses metagenomiques sont actuellement limitées de par la difficulté d'assembler les génomes complets des organismes présents dans un mélange d'espèces. La meilleure caractérisation génétique des espèces cohabitant entre elles permettrait une meilleure compréhension des équilibres existant au sein de populations, et de mieux comprendre les causes et conséquences de déséquilibres potentiellement nuisibles. Nous développons de nouvelles approches dédiées à l'analyse de populations hétérogènes de microorganismes (microbiome). Ainsi, nous avons développé un outil permettant de déchiffrer les génomes d'espèces présentes dans des environnements naturels complexes, que nous appliquons actuellement à l'étude de moustiques vecteurs de maladies. Objectifs : caractériser les génomes complets ou presque des espèces bactériennes composant la flore intestinale d'un vecteur de maladie, et identifier l'équilibre génétique du metagenome favorisant l'infection du vecteur par le pathogène.

Motivation : Nous développons de plus en plus de projets liés à des maladies infectieuses, j'aimerais pouvoir interagir avec des acteurs du domaine de la santé afin de mieux comprendre leurs intérêts et besoins, et ce pour pouvoir mieux définir de futur partenariats.



LEBAN Nadia

Chercheur Post-doctorant, Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologie pour la Santé (CPBS, Montpellier)

La résistance aux antibiotiques est principalement due à la synthèse d'enzymes bactériennes, comme les phosphotransférases (APH), capables de modifier chimiquement l'antibiotique, le rendant alors inefficace. Notre projet de recherche vise à développer et à optimiser des candidats médicaments capables d'inhiber cette enzyme afin de bloquer les mécanismes de résistance développés contre ces antibiotiques. Des approches de modélisation moléculaire *in silico* à partir des structures d'APH ont permis de cribler des banques de composés chimiques afin de retenir les molécules susceptibles de se fixer sur ces enzymes et peut-être de les inhiber. Ainsi, 17 composés ont été testés *in vitro* pour leur capacité à diminuer l'activité enzymatique d'APH, produites au laboratoire. Parmi ces derniers, trois molécules ont montré un intéressant profil d'inhibition : des inhibiteurs allostériques. Ces types d'inhibiteur sont en règle générale de meilleurs candidats thérapeutiques. A terme, ce projet aboutira au développement d'inhibiteurs puissants et sélectifs de ces enzymes qui seront utilisés en association avec l'antibiotique de façon à bloquer les mécanismes de résistance développés par les bactéries et ainsi à rétablir son efficacité à traiter l'infection.



Motivation : Transfert des résultats obtenus et connaissances fondamentales vers des applications cliniques avec les partenariats industriels.

LIONNE Corinne

Directeur d'équipe CNRS/CEA, Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé (CPBS), Montpellier

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique puisque quasiment tous les antibactériens actuels sont associés à des souches résistantes, voire multi résistantes. Une des causes principales de la résistance bactérienne aux aminosides est la désactivation enzymatique de l'antibiotique par des AME (Aminoglycoside Modifying Enzymes). Le but de notre projet de recherches est d'enrayer ce mécanisme de résistance par l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de ces enzymes. L'objectif final consistera à administrer un antibiotique conjointement avec un inhibiteur de l'enzyme qui l'inactive. Notre équipe a déjà identifié 3 molécules commerciales possédant des activités intéressantes sur le rétablissement de la sensibilité aux aminoglycosides de souches cliniques. L'optimisation future de ces composés "touches" permettra d'obtenir des molécules innovantes (brevetables) qui seront des inhibiteurs puissants et spécifiques des enzymes de résistance bactérienne.



Motivation : Créer des liens plus étroits avec les laboratoires privés intéressés par l'antibiothérapie. Valoriser mes recherches sur des molécules à visée thérapeutique.

MACIUK Alexandre

Chercheur CNRS, Maître de conférences, Laboratoire de Pharmacognosie UMR CNRS 8076 BioCIS, Châtenay-Malabry



Nos travaux portent sur la chimie des substances naturelles et le développement de méthodes originales pour la découverte de molécules actives et thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. L'objectif est de comprendre les mécanismes de synergie constatés lors de l'utilisation d'une plante indienne contenant non seulement de la L-DOPA mais aussi d'autres molécules restant à identifier, et dont les cibles sont inconnues à ce jour. Des observations in vivo et clinique ont montré qu'à dose égale de L-DOPA, la poudre de plante (famille des Fabacées, c'est-à-dire des haricots) est active plus rapidement, plus longtemps, avec moins d'effets indésirables (les dyskinésies notamment).

Dans le domaine de la parasitologie, nous cherchons à donner des outils innovants pour le criblage de molécules antipaludiques, en particulier à partir d'extraits naturels. Nous appliquons des instruments de chimie analytique (spectrométrie de masse) pour détecter des molécules nouvelles destinées à être de nouveaux chefs de file antipaludiques, en s'affranchissant des modèles de criblage classique qui utilisent le parasite vivant.

Motivation : Il me semble nécessaire de s'exposer à la vision du privé sur la santé, ne pas être dans une bulle théorique, même si cela implique le risque de devoir adapter et modifier ses propres schémas de pensée.

MALERBI Marion

Doctorante, ED3C, Paris



Les symptômes moteurs qui caractérisent la maladie de Parkinson sont remarquablement améliorés par la prise chronique de L-DOPA. Malheureusement, à terme, ce traitement entraîne des complications motrices très invalidantes pour les patients, les dyskinésies induites par la L-DOPA. Mon projet de recherche consiste à identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition de ces dyskinésies. Je m'intéresse plus particulièrement à une protéine, Narp, qui semble jouer un rôle important dans le développement de cette pathologie. Nous avons déjà montré que l'intensité des dyskinésies est réduite chez les souris Narp KO par rapport aux souris WT. Narp semble donc jouer un rôle important dans l'apparition de ces dyskinésies. Des études réalisées dans l'hippocampe ont montré que Narp est exprimé au niveau des synapses excitatrices et nous savons que cette protéine peut être sécrétée. Dans nos expériences de fractionnement subcellulaire nous nous attendons donc à retrouver Narp au niveau des fractions synaptosomales. En immunohistochimie nous nous concentrerons sur l'éventuelle colocalisation de Narp avec les interneurons à parvalbumine, comme cela a déjà été montré dans l'hippocampe. Avec cette étude pharmacologique nous espérons déterminer de manière plus précise la régulation de l'expression de Narp au sein du striatum.

Motivation : Découvrir le monde de l'innovation thérapeutique. Orientation professionnelle vers le secteur privé.

MATAGNE Valérie

Chercheur Post-doctorant, Aix Marseille Université, INSERM, GMGF UMR_S 910

Le syndrome de Rett est une maladie neuro-développementale principalement due à des mutations dans le gène MeCP2. Notre équipe de Neurogénétique Humaine a pour but la mise au point de nouvelles thérapeutiques pour le traitement du syndrome de Rett. Mon projet est constitué de 2 sous-projets complémentaires; le premier concerne l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques tandis que le second vise à valider l'utilisation de la thérapie génique pour soigner le syndrome de Rett. Mes résultats permettront la génération de données précliniques qui pourront être utilisées pour la mise en place d'essais cliniques.



Motivation : Mon travail de recherche vise à identifier des nouvelles thérapeutiques pour le traitement du syndrome de Rett. Le but ultime étant le transfert de mes résultats à la clinique, j'aimerais avoir une meilleure compréhension du développement des médicaments ainsi que des interactions entre la recherche publiques et les entreprises privées.

MOINE Espérance

Doctorante, Ecole Doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV), Tours

La toxoplasmose, due au parasite apicomplexe *Toxoplasma gondii*, a une forte incidence en médecine vétérinaire et en santé humaine. Le traitement de référence de la toxoplasmose est une association pyriméthamine-sulfamide. Ces molécules ne sont pas spécifiques, présentent une toxicité importante et n'agissent pas sur la forme kystique du parasite. Il est donc indispensable de trouver des alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte, l'enzyme CDPK1 (calcium-dependent protein kinase 1), absente chez les mammifères, représente une cible thérapeutique particulièrement intéressante. Le site ATP de cette kinase se caractérise par un « gatekeeper » (résidu contraignant l'accès à une large poche hydrophobe adjacente au site ATP) de petite taille (résidu glycine), permettant le développement d'inhibiteurs volumineux hautement sélectifs capables d'occuper cette poche. Notre objectif est donc de concevoir des inhibiteurs sélectifs de CDPK1 capables d'agir efficacement in vivo. Les résultats attendus sont l'obtention de molécules dérivées du chef de file qui soient actives et peu cytotoxiques in vitro, sélectives de la CDPK1 et actives in vivo en modèle de toxoplasmose.



Motivation : Opportunité de discussion avec des chercheurs spécialisés dans ce domaine afin d'avoir un regard extérieur sur mon projet. Approfondir mes connaissances dans le domaine de la chimie thérapeutique et découvrir d'autres sujets d'actualité liés à la santé.

NOACK Mélissa

Doctorante, EDISS (Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé), Bron

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le projet s'intéresse à l'effet de l'interaction cellulaire entre synoviocytes de type fibroblastiques, isolés de la membrane synoviale d'articulations de patients PR, et cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) sur la voie de production de l'interleukine IL-17. Dans ce contexte, nous étudions l'effet des biothérapies sur cette interaction et l'impact engendré sur la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17 ou l'IL-6.

Nous nous intéressons également à différentes associations avec méthotrexate ou corticoïdes afin de comparer les effets à ceux observés en clinique. Nous utilisons un système de co-cultures entre synoviocytes de patient PR et PBMC de donneur sain. Les cellules mises en culture sont exposées ou non à la présence de biothérapies. Les co-cultures sont également soumises à une batterie d'anticorps utilisée comme criblage afin de déterminer une potentielle cible thérapeutique. Après 48h, les PBMC et les surnageants de cultures sont récupérés pour analyse par cytométrie en flux et ELISA, respectivement. L'objectif est de démontrer l'effet inhibiteur des biothérapies sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et mettre en avant d'une nouvelle cible thérapeutique inhibant l'interaction cellulaire.

Motivation : Mieux comprendre la mécanique interactive existante et également faire des rencontres professionnelles pour élargir les partenariats déjà en cours.



NOURIKYAN Julien

Doctorant, EDISS - ED 205, Bron

La recherche portant sur les modifications post-traductionnelles, et notamment la phosphorylation, des protéines chez les bactéries est en plein essor. Il est maintenant admis que la phosphorylation des protéines joue un rôle important dans la régulation de la physiologie et de la virulence bactérienne. Une famille de tyrosine-kinases exclusivement bactérienne joue un rôle central dans la résistance aux antibiotiques ou encore dans la production de facteurs de virulence. Mon travail de thèse est justement dédié à l'étude de ces tyrosine-kinases chez la bactérie pathogène *Streptococcus pneumoniae*. De manière intéressante, le pneumocoque ne possède qu'une seule et unique tyrosine-kinase qui intervient dans la synthèse et l'export de la capsule polysaccharidique étant son facteur de virulence majeur. La compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu par cette tyrosine-kinase constitue donc une étape fondamentale et prérequis pour évoluer vers une seconde étape de recherche plus appliquée dans laquelle cette tyrosine-kinase pourrait être considérée comme une cible thérapeutique et permettre la conception de drogues spécifiques pour combattre les infections au pneumocoque.

Motivation : Rencontrer différents professionnels de la recherche publique comme privée pour préciser mes futurs choix de carrière.



PADUA Rose Ann

Directeur d'équipe INSERM, Institut Universitaire D'Hématologie, UMRS1131, hôpital Saint-Louis, Paris



Malgré les différences génétiques des cancers, nous avons tous un seul système immunitaire. Nous avons établi des modèles précliniques de la progression de la leucémie myéloïde, et mis au point un vaccin ADN qui prolonge la vie des animaux modèles et induit des réponses immunitaires. Notre but est de conduire des essais de clinique avec ce vaccin en combinaison avec un dérivé de vitamine A chez des patients avec une leucémie qui sont résistants au traitement conventionnel. Les patients avec un haut risque de syndromes myélodysplastiques qui échouent à 6 cycles azacitidine, seront recrutés pour un essai clinique avec notre vaccin ADN non-spécifique en combinaison avec tous les acides trans rétinoïques. Nous nous attendons à ce que les patients survivent plus de 6 mois.

Motivation : Projet de devenir responsable scientifique d'une start-up avec un vaccin ADN générique contre les cancers.

PAGÈS Emeline

Doctorante, Laboratoire de Bioingénierie Tissulaire, Bordeaux



L'ingénierie tissulaire a pour but de produire des substituts tissulaires qui seront ensuite implantés ou utilisés comme modèles pour des tests de pharmacotoxicologie. La particularité du groupe que j'ai intégré est d'utiliser la bio-impression assistée par laser pour créer un substitut tissulaire. Cette technologie permet d'imprimer et donc d'organiser les cellules dans l'espace à l'échelle micrométrique. Dans le cadre de ma thèse, le tissu d'intérêt est une cornée humaine. Ce tissu est constitué de 3 couches cellulaires : l'épithélium, le stroma et l'endothélium. L'objectif est de parvenir à créer un stroma de cornée organisé en utilisant des techniques de bio-impression. Dans la première partie de ma thèse, il a été démontré que, post-impression, les cellules souches sont vivantes, qu'elles adhèrent au bio-papier, qu'elles prolifèrent, et qu'elles ont le même potentiel de différenciation que des cellules souches non imprimées. Le nombre de cellules par goutte déposée sur l'hydrogel et la position de la goutte à quelques microns près sont contrôlés. Cela a permis de déterminer des conditions qui permettent d'obtenir de façon reproductible des organisations cellulaires particulières, comme un tapis cellulaire uniforme ou des lignes continues de cellules. Selon une approche dite couche par couche, des motifs de cellules ont été imprimés sur des couches successives de collagène. Nous avons ainsi montré que la bio-impression assistée par laser rend donc possible la production d'assemblages cellulaires en trois dimensions hautement organisés.

Motivation : Ingénieur en biotechnologie, avec un master de commerce, je souhaite travailler en tant que chef de projet dans une entreprise, idéalement sur la création de modèles de culture 3D in vitro.

PEREZ VASQUEZ Naira

Doctorante, LETIAM - Laboratoire de chimie analytique, Orsay



Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont un groupe de diverses maladies produites par des défauts génétiques affectant la fonction enzymatique. Un large sous-groupe d'EIM est appelé "acidurie organique", il est caractérisé par la présence d'acides organiques (AO) dans l'urine. Ces métabolites sont couramment utilisés dans les laboratoires hospitaliers pour le diagnostic de certaines maladies métaboliques héréditaires chez l'enfant, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Dans la plupart des cas, il est nécessaire d'établir un diagnostic précoce afin de débiter le traitement et éviter des complications qui peuvent être létales. Cependant, après analyse par le laboratoire hospitalier partenaire, sur plus de 1000 échantillons urinaires, moins de 0,5% étaient positifs. Or, ces échantillons ont été recueillis chez des enfants présentant des troubles neurologiques. L'analyse des urines avec une méthode de séparation plus performante pourrait être une solution plus efficace pour caractériser le métabolome urinaire dans les maladies innées du métabolisme associées à des troubles neurologiques et rechercher de nouveaux biomarqueurs de ces neuropathologies.

Motivation : Connaissances sur l'organisation et les enjeux de la recherche au sein des industries et des laboratoires privés, ce qui est important pour la suite de mon parcours professionnel. Envie d'intégrer l'industrie pharmaceutique.

RABILLOUD Thierry

Directeur de recherche CNRS, Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux, Grenoble



Le projet de recherche de mon équipe est centré sur l'étude de la toxicologie des nanoparticules métalliques sur un modèle de macrophages par une combinaison d'études fonctionnelles ciblées et d'études protéomiques. Sur un plan pratique, notre projet combine plusieurs types d'analyses menées sur divers systèmes de macrophages, essentiellement dans des modèles murins qui sont plus faciles d'accès. Après traitement par les composés choisis (nanoparticules ou substances solubles) à des doses non toxiques déterminées au préalable, nous étudions les variations du protéome des cellules. En parallèle, nous menons des tests fonctionnels classiques, par exemple de production de cytokines et de phagocytose pour les macrophages. Une fois que les résultats de l'analyse protéomique sont connus, ce qui nous donne une liste de protéines modulées et donc de fonctions biologiques altérées, nous nous attachons à mettre en place des tests ciblés permettant de vérifier si les pistes mises à jour par l'analyse protéomique sont pertinentes (réponses essentielles) ou relèvent de l'optimisation cellulaire (réponses dites de fitness). L'objectif est d'étudier les réponses des cellules aux nanoparticules afin de mieux comprendre à la fois les altérations fonctionnelles des cellules et les mécanismes de défense qu'elles mettent en jeu, ce qui permettra d'aborder les phénomènes de toxicité croisée et les pistes de toxicité à long terme.

Motivation : Participant toujours au groupe Sécurité Non Clinique de l'ANSM, j'ai pu mesurer quel pourrait être l'apport d'approches protéomiques bien conduites dans l'innovation thérapeutique, que ce soit au niveau de la recherche des mécanismes d'action ou de la recherche toxicologique. De ce fait, je souhaite mettre à la disposition de la communauté mon expérience de ce domaine pour aider la communauté de l'innovation thérapeutique à mieux utiliser ces outils.

REGAYA Imed

Directeur de recherches, Université de Carthage, Unité de Proteomie fonctionnelle & de Biopréservation alimentaire, technopole borjcedria- Hammam-lif



La valorisation des Toxines de scorpions et leurs utilisations dans le traitement des Neuropathologies. L'objectif de ce projet était de trouver des molécules capables de bloquer spécifiquement les canaux SK3 pour augmenter l'activité des neurones dopaminergiques (DA) dans les phases précoces de la maladie de Parkinson. Ces canaux K régulent l'excitabilité de ces neurones en imposant une activité toniques (pace-maker). Le blocage des canaux SK, par l'apamine entre autre, augmente la libération de dopamine ce qui pourrait au moins en partie compenser la perte neuronale DA en début de maladie. Grâce à la synthèse d'un ligand spécifique, la leidab7, nous avons pu mettre en évidence la variabilité de la composition des canaux SK dans les différentes parties du cerveau en particulier dans les ganglions de la base. Des tests de compétition sur le cerveau total entre la Leidab7 avec l'apamine radiomarquée ont permis de mettre en évidence une constante de dissociation 1000 fois moins affine que les mêmes tests avec l'apamine native. Pour évaluer la relation entre le degré d'affinité de chacun de ces deux ligands envers son récepteur, un rapport a été établi entre les deux IC50. Cette analyse a mis en évidence trois types de degré d'affinités dans les structures cérébrales.

Motivation : Consolidation du réseau entre chercheurs scientifiques et responsable du secteur privé dans le domaine pharmaceutique, et valorisation des Bio- substances naturelles et spécifiques (Tunisiennes) d'intérêts biologiques.

RENNER Marianne

Chercheur INSERM, IBENS INSERM U1024, Paris



Plusieurs maladies neurodégénératives progressives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington sont la conséquence de l'agrégation de protéines mépliées. Des données récentes indiquent que certaines de ces maladies ne sont pas « cellule-autonomes » car ces protéines mépliées peuvent être transférées entre les cellules. La libération de ces protéines dans le milieu extracellulaire lors de la dégénérescence des cellules pourrait contribuer de manière significative à la propagation de maladies neurodégénératives. L'objectif de ce projet est d'étudier la liaison des agrégats pathologiques de protéines mépliées aux membranes cellulaires et ses conséquences pour les neurones et les synapses neuronales en utilisant des techniques de pointe de microscopie optique. J'étudie également la réorganisation des molécules membranaires (récepteurs et canaux ioniques) induite par ces agrégats. Cette réorganisation est corrélée à des modifications de l'activité synaptique et neuronale. Ma recherche va permettre de mieux connaître la contribution des événements moléculaires responsables de la progression des maladies neurodégénératives. L'identification de ces événements et de leurs mécanismes permettra d'établir stratégies thérapeutiques pour éviter la diffusion des agrégats pathologiques dans le système nerveux et de freiner ainsi la progression de la maladie.

Motivation : Mieux connaître les enjeux et les contraintes de la recherche privée en sciences de la santé, en vue d'une potentielle orientation dans la recherche privée.

ROUMENGOUS Solange

Doctorante, Université de Nice Sophia Antipolis

Mon projet de recherche est centré sur la compréhension du rôle de la voie JNK dans la morphogénèse épithéliale chez l'embryon de drosophile. La voie JNK est une voie de signalisation très conservée évolutivement et connue pour ses actions fondamentales dans différents processus comme l'immunité, la mort cellulaire, la régénération. Chez l'homme son activation est induite dans des maladies neuronales, cardiaques, inflammatoires, respiratoire, auto-immunes et dans certains cancers. Les bases de fonctionnement de cette voie de signalisation, restent encore très peu caractérisées. La Drosophile est un modèle simple pour étudier le rôle de la voie JNK pendant le développement. En fin d'embryogénèse, pour que l'ectoderme enveloppe complètement l'embryon, un processus de fermeture dorsale a lieu. La voie JNK a un rôle crucial dans ce phénomène; activée dans la rangée de cellules au front de migration, elle coordonne les remodelages, la migration et la soudure des cellules ectodermiques. La perturbation de cette voie implique des défauts de fermeture dorsale, qui vont d'une imparfaite à une complète absence de soudure. Mon projet vise à trouver des nouveaux gènes acteurs de ce processus de morphogénèse épithéliale qui a lieu pendant la fermeture dorsale de l'embryon de Drosophile. Grâce à l'inactivation spécifique de certains gènes j'évaluerais leur potentiel rôle dans la fermeture dorsale et leur action par rapport à JNK.



Motivation : Détailler les liens entre recherche publique et privée et pouvoir me diriger vers une recherche plus appliquée.

RUPP Tristan

Doctorant, INSERM Unit 1109 The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy - MN3T team, Strasbourg

La ténascine-C (TNC) est une protéine de la matrice extracellulaire (MEC) possédant différents domaines qui interagissent avec de nombreuses autres molécules de la MEC et récepteurs cellulaires. La TNC joue un rôle prépondérant dans le micro-environnement tumoral. Elle est exprimée dans la plupart des tumeurs solides et est impliquée dans la progression tumorale. Dans plusieurs types de cancer sa surexpression est corrélée à un mauvais pronostic pour les patients. Ainsi afin de mieux comprendre le rôle de la TNC dans l'angiogenèse tumorale au niveau cellulaire et moléculaire, nous étudions actuellement l'impact direct et indirect de la TNC sur le comportement des cellules appartenant au compartiment vasculaire (en particulier cellules endothéliales et péricytes). Actuellement, nous cherchons à définir quels sont les facteurs pro-angiogéniques surexprimés en conséquence de la TNC qui semblent impliquer les signalisations cellulaires BMP et nodal. Ces informations pourraient servir à bloquer l'angiogenèse tumorale associée à la TNC et permettre une normalisation vasculaire, récemment décrite comme élément clé pour un traitement efficace des patients. La TNC pourrait alors servir de vecteur pour une thérapie ciblée sur des facteurs en aval de cette molécule (anticorps couplé à un inhibiteur, ...).



Motivation : Souhait d'intégrer l'industrie du médicament. Opportunité de mieux appréhender les besoins du monde industriel afin d'être un acteur éclairé de mon insertion professionnelle.

SCHOLLER Pauline

Chercheur Post-doctorant CNRS, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier

Le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont, respectivement, les principaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs du Système Nerveux Central. Ils génèrent une transmission synaptique rapide grâce à leur action sur des récepteurs canaux. Ils modulent également l'activité de nombreuses synapses en agissant sur des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) : les récepteurs métabotropiques appelés mGlu pour le glutamate et GABAB pour le GABA. Ces récepteurs sont considérés comme des cibles thérapeutiques prometteuses dans le traitement de diverses pathologies neurologiques et psychiatriques. Dans le but de proposer de nouvelles approches et stratégies pour moduler leur activité in vivo, nous travaillons sur la compréhension de leur mécanisme d'activation au niveau moléculaire et structural, et leur association au sein de complexes protéiques de signalisation. Grâce au développement de nouvelles technologies, nous proposons des concepts novateurs sur le fonctionnement de ces récepteurs, avec des implications pour beaucoup d'autres RCPG, notamment leur association en dimères et oligomères, ou encore leur fonctionnement asymétrique. Ainsi, ces données permettent l'élaboration de méthodes d'analyse pour l'identification de nouveaux agents agissant sur les récepteurs mGlu et GABAB et de mettre en évidence leur potentiel thérapeutique pour le traitement de la maladie de Parkinson et de la douleur.



Motivation : Opportunités mieux se connaître et de mieux comprendre les manières de travailler et les attentes de chacun. Définir mon projet professionnel en apprenant des expériences des personnes que je pourrai rencontrer.

SEROVA Maria

Directeur d'équipe, Laboratoire de Recherche translationnelle rattachée à U1165 (privé), Hôpital Beaujon, Paris

Notre laboratoire a pour mission d'apporter des innovations thérapeutiques dans la médecine personnalisée en ayant la possibilité d'évaluer simultanément le même médicament en essai clinique de phase I/II précoce et au laboratoire. Cette approche couplée a pour but de répondre aux questions permettant de développer des marqueurs moléculaires de sensibilité et de résistance, et de concevoir des approches de combinaisons thérapeutiques adaptées aux caractéristiques individuelles génétique et protéiques de chaque tumeur. Nous utilisons des nouvelles technologies dans le but de dépister des gènes ou des protéines sur une même plate-forme, afin d'identifier des biomarqueurs biologiques qui pourraient permettre de classer les patients dans des groupes à faible risque ou à risque élevé ou servant de cible pour des thérapies personnalisées. Nous nous intéressons à différentes substances chimiques et biologiques permettant la découverte et la conception de nouveaux traitements pour le cancer. Nous examinons les effets de nouvelles associations afin de proposer des approches thérapeutiques originales associant thérapies ciblées ± chimiothérapie.



Motivation : Rencontrer les partenaires privés. Continuer les projets translationnels en collaboration étroite avec les cliniciens et les industries pharmaceutiques.

SOW Fatimata

Doctorant, Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-santé (EDISS), Lyon

L'objectif de mon sujet de recherche consiste à tester in vitro des molécules sélectionnées via un modèle de PfMCA1 obtenu de manière in silico à partir de la métacaspase 2 de *Trypanosoma brucei* déjà résolu par cristallographie. Parmi les molécules sélectionnées du modèle PfMCA1 in silico, nous voulons trouver quelques molécules actives, ayant une CI50 (concentration minimale inhibitrice de la croissance parasitaire à 50%) faible et non toxique sur les cellules comparée à celle de la molécule de référence, la chloroquine (CI50 : 22nM). En parallèle nous allons produire la protéine PfMCA1 chez la bactérie en vue de réaliser la cristallographie pour déterminer sa structure tridimensionnelle. L'obtention de cette protéine recombinante en grande quantité et sa résolution tridimensionnelle par la cristallographie nous permettra de faire le docking, et de sélectionner les potentiels ligands qui pourront interagir avec la cible (PfMCA1). Ainsi les molécules sélectionnées feront l'étude d'une mesure de la sensibilité de différents clones de *Plasmodium falciparum* maintenus en culture continu au laboratoire afin de trouver des molécules actives qui seront de nouveaux médicaments thérapeutiques pour traiter le paludisme.



Motivation : Aujourd'hui, plusieurs laboratoires aussi bien publics que privés sont engagés dans ce combat contre le paludisme. Des cadres d'échanges telle que cette école de l'innovation thérapeutique constituent donc des moments indispensables de réflexions entre laboratoires publiques et privés dans le cadre du partage de connaissances et d'expérience.

WALLEZ Yann

Chercheur Post-Doctorant, Biologie du Cancer et de l'Infection UMR1036 INSERM, Grenoble

Pseudomonas aeruginosa (P.a.) est une bactérie pathogène opportuniste, responsable d'infections nosocomiales. La multirésistance à l'antibiothérapie des souches cliniques est fréquente et rend la prise en charge des patients particulièrement difficile. L'objectif de ce projet est de trouver une approche alternative qui limiterait la toxicité et la dissémination. Le système de sécrétion de type 3 (SST3), qui injecte des toxines directement dans la cellule hôte, est le facteur de virulence de P.a. le plus toxique et permet la dissémination du pathogène dans l'organisme. Notre objectif est de limiter l'effet des toxines une fois présentes dans la cellule hôte. Les kinases sont beaucoup plus accessibles à une inhibition pharmacologique, et de nombreux inhibiteurs sont déjà validés et utilisés en cancérologie par exemple. Le but de ce travail est d'identifier, parmi les kinases humaines, celles qui pourraient être impliquées dans ces processus, en utilisant une approche siRNA. Ce projet fait l'objet d'un contrat de collaboration entre différentes parties : AVIESAN, l'Institut Pasteur, Sanofi et le CEA.



Motivation : Me forger une vision de la recherche au sein de l'entreprise, ainsi que des possibilités de partenariat public/privé. En effet, l'industrie me paraît un levier solide capable de transformer efficacement les avancées de la recherche en solutions thérapeutiques profitables à tous.

ZHANG Yanyan

Ingénieur de Recherche, INSERM U1009, Institut Gustave Roussy, Villejuif

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une maladie maligne clonale caractérisée par l'accumulation de cellules myéloïdes immatures bloquées dans leur différenciation. Les LAM sont traitées par des chimiothérapies lourdes qui restent décevantes puisque la majorité des patients rechute. La présence d'une sous population de cellules leucémiques immatures dites leukemia initiating cells (LIC) dans le microenvironnement médullaire après chimiothérapie serait responsable de ces rechutes. J'ai développé un modèle performant de xénogreffes de cellules de patients LAM. Dans ce modèle, j'ai montré que seule une partie des LAM (34%) est capable de transplanter. De manière intéressante, cette capacité de transplantation est corrélée à un mauvais pronostic suggérant que l'identification des facteurs de la transplantabilité. Les objectifs de mon travail sont d'identifier les paramètres de la transplantabilité afin de développer de nouveaux biomarqueurs et éventuellement des stratégies thérapeutiques innovantes.



Motivation : Projet de dépôt des brevets pour assurer la protection industrielle de mes découvertes, et pouvoir entreprendre la création d'une start-up pour valoriser mes travaux.

ZIVOJNOVIC Marija

Chercheur, INSERM 1151 Equipe développement du système immunitaire, Paris

Pour augmenter l'affinité des anticorps sécrétés en réponse à un antigène, les gènes d'immunoglobulines subissent l'hypermutation somatique, une mutagenèse adaptative initiée par l'action de l'activation-induced cytidine deaminase (AID). L'uracile provenant de la désamination des cytosines par cette enzyme est réparé de façon erronée par la suite : si il est pris en charge par l'uracile N-glycosylase (UNG), enzyme à l'origine d'une réparation poursuivie habituellement par des composantes de la voie du "base-excision repair", il reste à sa place un site abasique franchissable par les ADN polymérases translésionnelles avec un taux d'erreur très élevé. Si le mésappariement U:G est reconnu par la voie du « mismatch repair », le brin d'ADN entourant le U est dégradé puis néo-synthétisé par une autre ADN polymérase translésionnelle particulièrement mutagène en face des bases T et A. Mon laboratoire de thèse a proposé que le choix entre ces deux voies de réparation mutagènes puisse être régulé en fonction du cycle cellulaire: les mutations des paires A:T seraient introduites dans les gènes d'immunoglobulines par la voie du mismatch repair en phase G1 alors que la voie erronée d'UNG introduirait les autres mutations lors de la phase S. Je suis parvenue à restreindre l'activité de l'AID à deux parties distinctes du cycle, la phase G1 ou les phases S/G2/M, et j'ai établi le fonctionnement de ce système dans le modèle murin. A la lumière de ces résultats, notre équipe propose que les lésions introduites tout au long du cycle par l'AID soient diversifiées par les acteurs de l'hypermutation somatique pendant la phase G1, alors que les lésions seraient soit réparées de façon fidèle en dehors de cette phase-là, soit de faible impact.



Motivation : Me faire une idée des exigences, de la culture et de la démarche d'innovation au cours de la conception d'un médicament. Compléter ma vision du paysage français de l'innovation en matière des technologies de la santé.

Informations pratiques



Votre essentiel Campus !

Vous êtes invités au **Campus des Berges de Seine** et notre équipe est impatiente de vous accueillir !

Un parc de 19 hectares en plein air, du sport à l'envie, des chalets nichés sur une colline en bord de Seine...

Nous vous attendons, et voici quelques conseils pour préparer votre séjour.

Vivez campus...

Vous serez hébergés dans des chambres individuelles ou dans des appartements **pour 2 personnes** : n'hésitez pas à faire part à l'organisateur de votre séminaire de vos préférences pour partager ces chalets cosy nichés en pleine nature.

Habillez-vous campus...

Votre séminaire va se dérouler à flanc de colline... Aussi, pour que vous soyez à l'aise dans vos déplacements, nous vous recommandons de venir avec des **chaussures plates** ainsi que des **vêtements confortables**.

Ici, vous ferez du sport à votre guise : du ping-pong, du foot, du tennis, du mini-golf, du water polo dans une piscine couverte et chauffée... **Pensez à votre équipement sportif** ! Short, tee-shirt, chaussures, maillot de bain... Nous nous occupons du reste.

Le soir, gare à la fraîcheur en terrasse en bord de Seine, prévoyez une **petite laine** pour les soirées douces et un **manteau bien chaud** pour l'automne et l'hiver.

Profitez campus...

Pendant vos moments libres, 3 coachs vous attendent au sein d'un **Spa de 1000 m²**, pour vous initier au stretching, kick-boxing, salsa, cours d'aquagym et vous aident aussi à organiser vos tournois, joutes et olympiades...

Contacts

ARIIS

25 rue de Montevideo

75116 Paris

Tél : 01.45.03.88.49

E-mail : contact@ariis.fr

En charge de l'école de l'innovation : Thomas CLOCHON – tel 01 45 03 88 41

E-mail : tclochon@leem.org

www.ariis.fr