

Colloque Adebiotech

# **Protéines : Impacts des Procédés Immunogénicité / Allergénicité**

28 et 29 novembre 2016

*Biocitech, Cité des entreprises de santé et de biotechnologies, Romainville*

## Table des matières

<b>Préface .....</b>	<b>5</b>
<b>Programme détaillé .....</b>	<b>6</b>
<b>Résumés des Conférences .....</b>	<b>11</b>
<i>STÉPHANE CORNEN - SANOFI.....</i>	<i>11</i>
<i>CATHERINE LEFRANC-MILLOT - ROQUETTE .....</i>	<i>11</i>
<i>BERNARD MAILLÈRE - CEA .....</i>	<i>12</i>
<i>CARINE DELAYRE - INSTITUT LASALLE BEAUVAIS .....</i>	<i>13</i>
<i>RÉGIS SODOYER - OTECI .....</i>	<i>14</i>
<i>STÉPHANE GUILBERT - INRA MONTPELLIER .....</i>	<i>14</i>
<i>COLETTE LARRÉ - INRA NANTES .....</i>	<i>15</i>
<i>VIRGINIE COURTOIS - SANOFI PASTEUR .....</i>	<i>15</i>
<i>VÉRONIQUE GOMORD - ANGANY GENETICS.....</i>	<i>16</i>
<i>MARTINE CÉRUTTI - CNRS, MARSEILLE.....</i>	<i>17</i>
<i>FRANÇOIS IRIS - BIO-MODELING SYSTEMS.....</i>	<i>17</i>
<i>SANDRA CORTÈS - SYNTHELIS.....</i>	<i>18</i>
<i>FRÉDÉRIC FRANCIS - GEMBOLOUX AGRO-BIO TECH .....</i>	<i>19</i>
<i>PIERRE LANOS - ROQUETTE.....</i>	<i>19</i>
<i>PAUL FERRARI - SANOFI.....</i>	<i>20</i>
<i>CATHERINE RONIN - SIAMED'XPRESS.....</i>	<i>20</i>
<i>VINCENT MONCHOIS - NOVASEP .....</i>	<i>21</i>
<i>YASMINE ZOUICHA - PALL LIFE SCIENCES .....</i>	<i>21</i>
<i>OLIVIER TRANQUET - INRA NANTES.....</i>	<i>22</i>
<i>FABIEN CHAUCHARD - INDATECH.....</i>	<i>22</i>
<i>JEAN-PAUL FRÈCHE - EUROFINS .....</i>	<i>23</i>
<i>ERIC CALVOSA - SANOFI PASTEUR ET FANNY MOÏNI - THE COSMO COMPANY.....</i>	<i>24</i>
<b>Résumés des posters.....</b>	<b>25</b>
<i>RENAUD BALSSE - PALL FRANCE.....</i>	<i>25</i>
<i>GHISLAINE TISSOT-LÉCUELLE - ALGANELLE.....</i>	<i>26</i>
<i>AURÉLIE BADILLO - RD-BIOTECH.....</i>	<i>26</i>
<i>STÉPHANIE PENAUD - BGENE GENETICS.....</i>	<i>27</i>
<i>COLETTE LARRÉ - INRA.....</i>	<i>28</i>
<i>YASMINE ZOUICHA - PALL LIFE SCIENCES .....</i>	<i>28</i>
<i>CATHERINE ALLIOUX - PALL LIFE SCIENCES.....</i>	<i>29</i>
<i>MOURAD FERHAT - PROMEGA FRANCE .....</i>	<i>29</i>
<i>COLETTE LARRÉ - INRA.....</i>	<i>30</i>
<i>SAMIR MEZDOUR - AGROPARISTECH .....</i>	<i>30</i>
<i>ATTILA ARANYOS - PALL LIFE SCIENCES .....</i>	<i>31</i>
<i>PIERRE ROUGÉ - UNIVERSITÉ DE TOULOUSE.....</i>	<i>32</i>
<i>PIERRE ROUGÉ - UNIVERSITÉ DE TOULOUSE.....</i>	<i>32</i>
<i>PIERRE ROUGÉ - UNIVERSITÉ DE TOULOUSE.....</i>	<i>33</i>
<i>NATHALIE VOLLMER - HORIBA SCIENTIFIC.....</i>	<i>34</i>

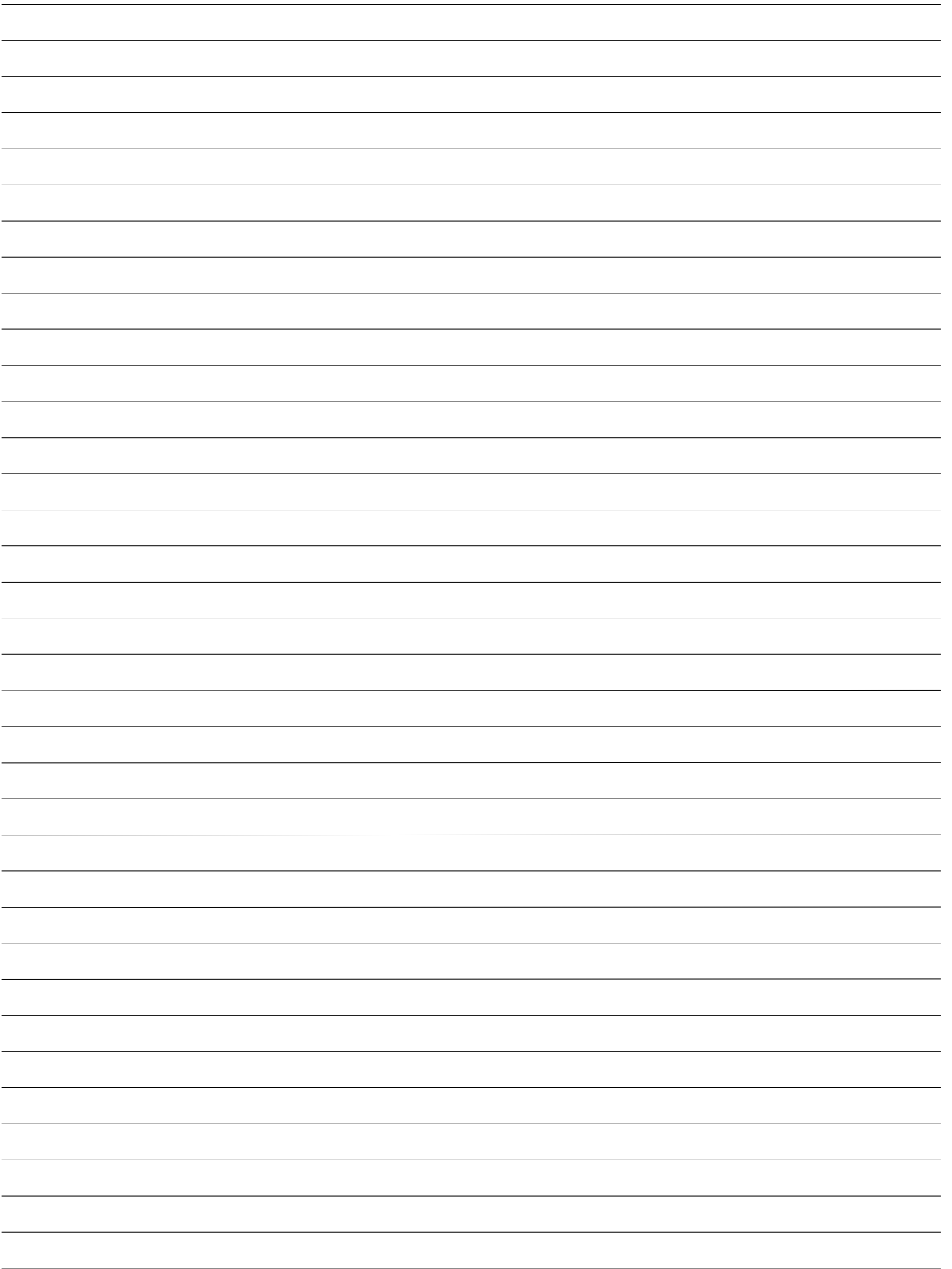
**Parcours des intervenants et des membres des comités..... 35**

MARTINE CÉRUTTI ..... 35  
FABIEN CHAUCHARD ..... 35  
DENIS CHÉREAU ..... 35  
STÉPHANE CORNEN ..... 35  
SANDRA CORTÈS ..... 36  
VIRGINIE COURTOIS ..... 36  
CARINE DELAYRE ..... 36  
PASCAL DHULSTER ..... 36  
JACQUES DUMAS ..... 37  
PAUL FERRARI ..... 37  
FRÉDÉRIC FRANCIS ..... 37  
JEAN-PAUL FRÈCHE ..... 38  
OLIVIER GALET ..... 38  
MANUEL GEA ..... 38  
VÉRONIQUE GOMORD ..... 39  
STÉPHANE GUILBERT ..... 39  
FRANÇOIS IRIS ..... 39  
DANIELLE LANDO ..... 40  
PIERRE LANOS ..... 40  
COLETTE LARRÉ ..... 40  
CATHERINE LEFRANC-MILLOT ..... 40  
BERNARD MAILLÈRE ..... 41  
SAMIR MEZDOUR ..... 41  
FANNY MOÏNI ..... 41  
VINCENT MONCHOIS ..... 41  
SYLVAIN PEYRACHE ..... 42  
CATHERINE RONIN ..... 42  
JEAN-JACQUES SNAPPE ..... 42  
RÉGIS SODOYER ..... 42  
CLARISSE TOITOT ..... 42  
OLIVIER TRANQUET ..... 43  
RÉMI URBAIN ..... 43  
YASMINE ZOUICHA ..... 43

**Sponsor ..... 45**

**Exposants ..... 47**

**Liste des Participants ..... 49**





## Préface

**AdebioTech** poursuit sa stratégie d'ouverture et d'échanges afin de décloisonner les biotechnologies pour une meilleure synergie d'action.

Les protéines sont au centre des thèmes abordés par AdebioTech et ont donné lieu déjà à plusieurs rencontres :

- [Peptides issus des procédés d'hydrolyse : Filières Industrielles](#) 2012
- [Technologies innovantes en séparation industrielle des protéines](#) 2013
- [Enzymes Innovations Industries](#) 2014
- [Stabilité et formulation des protéines et des peptides : Enjeux et applications](#) 2015

Pour tous les sujets traités, des applications ont été privilégiées et ont permis de rassembler les acteurs s'intéressant à des champs d'application différents : agroalimentaire, santé, cosmétique.

Les colloques AdebioTech sont un lieu de rassemblement de tous ces acteurs qui habituellement ne se rencontrent pas et ne discutent pas ensemble.

Le sujet abordé aujourd'hui sur les protéines est un point majeur pour le développement des applications des protéines : comment les procédés de production et de purification peuvent impacter non seulement l'activité mais la tolérance de ces produits quel que soit le domaine d'application. Comment mieux maîtriser les procédés pour réduire l'antigénicité et l'allergénicité des protéines. Comment anticiper ces phénomènes ?

La présence aujourd'hui de tous les experts concernés permettra d'apporter des réponses car les enjeux sont très importants.

Que ce colloque apporte à tous les échanges fructueux et les collaborations nécessaires à la réalisation de leurs projets.

### Remerciements

- À **Roquette** qui nous a apporté son soutien très précieux pour l'organisation de ce colloque.
- Aux **exposants** qui ont pris des stands et contribuent à l'animation et aux échanges avec tous les participants.
- Au **Comité Scientifique, intervenants** et ensemble des **participants** qui contribuent largement au succès de cette manifestation.
- Au **Pôle IAR**, partenaire d'AdebioTech, qui a montré beaucoup d'intérêt pour la thématique de ce colloque et dont nous apprécions leur encouragement.
- À nos soutiens constants - **Biocitech, Sup'Biotech** et le **Conseil départementale de la Seine-Saint-Denis**.

Excellent colloque à tous

Danielle LANDO  
Vice-Présidente AdebioTech

Manuel GEA  
Président AdebioTech

## Programme détaillé

**Lundi 28 novembre 2016**

8h30 *Accueil café*

9h15 Bienvenue, **Manuel GEA**, Adebiotech, Bio-Modeling Systems

### **9h30-12h20 Conférences générales**

---

9h30 **Stéphane CORNEN**, Sanofi

*Anticorps monoclonaux thérapeutiques : Génération et caractérisation analytique d'agrégats – Evaluation in-vitro de l'immunogénicité*

10h00 **Catherine LEFRANC-MILLOT**, Roquette

*Protéines végétales : des atouts en nutrition ?*

10h30-11h00 *Pause café/Posters/Exposition*

11h00 **Bernard MAILLÈRE**, CEA

*Immunogénicité des protéines thérapeutiques : impact et anticipation*

11h30 **Carine DELAYRE**, Institut LaSalle Beauvais

*Allergies, Hypersensibilités et Intolérances Alimentaires*

12h00-14h00 *Buffet/Posters/Exposition*

### **14h00-18h00 Session 1 - Systèmes d'expression et sources de protéines**

---

*Coordinateurs : Pascal DHULSTER, Institut Charles Viollette, Jacques DUMAS, Sanofi, Olivier GALET, Groupe Avril et Régis SODOYER, OTECI*

14h00 **Régis SODOYER**, OTECI

*Expression systems: perspectives for 2025 "between evolution and revolution"*

14h20 **Stéphane GUILBERT**, INRA Montpellier

*Quel potentiel pour les sources de protéines actuellement peu exploitées ?*

14h40 **Colette LARRÉ**, INRA Nantes

*Protéines végétales et allergénicité*

15h00-15h30 *Pause café/Posters/Exposition*

15h30 **Virginie COURTOIS**, Sanofi Pasteur

*Ingénierie métabolique des souches d'expression d'E.coli*

15h50 **Véronique GOMORD**, ANGANY Genetics

*De nouveaux outils pour un traitement personnalisé des allergies*

16h10 **Martine CÉRUTTI**, CNRS, Marseille

*Humanisation du système d'expression « Baculovirus/cellules d'insectes »*

16h30-17h00 *Pause café/Posters/Exposition*

- 17h00 **François IRIS**, Bio-Modeling Systems  
*Engineering toolboxes in yeast cells for the efficient production of humanised glycoproteins*
- 17h20 **Sandra CORTÈS**, Synthelis  
*Systèmes d'expression « cell-free » : de nouvelles possibilités pour la production de protéines*
- 17h40 **Frédéric FRANCIS**, Gembloux Agro-Bio Tech  
*Identification et caractérisation des allergènes d'insectes*
- 18h00 Présentations Flash par les exposants**  
eKope  
Eurofins  
Malvern  
Merck Millipore  
Occhio  
Pall Life Sciences  
Pôle IAR  
ProteinSimple  
ProteoGenix  
Roquette  
Wyatt Technology France
- 19h00 Session Flash Posters 1**
- 19h00 **Renaud BALSSE**, Pall France  
*Characterization and Performance of the Allegro™ STR 200 Single-Use Stirred Tank Bioreactor*
- 19h05 **Ghislaine TISSOT-LÉCUELLE**, Alganelle  
*Microalgae for Biomanufacturing of High Added-Value Molecules*
- 19h10 **Aurélié BADILLO**, RD-Biotech  
*Expression en système acellulaire de germe de blé : une solution pour la production de protéines membranaires et/ou toxiques fonctionnelles*
- 19h15 **Stéphanie PENAUD**, BGene Genetics  
*Chromosomal expression as an antibiotic-free alternative to plasmid expression*
- 19h20 **Colette LARRÉ**, INRA  
*Intérêt de la SM pour la détection des allergènes dans les matières premières et les produits transformés : un exemple sur le blé*
- 19h30 *Cocktail/Posters/Exposition*

## Mardi 29 novembre 2016

8h30 *Accueil café*

### 9h00-11h10 **Session 2 - Purification et transformation**

---

Coordinateurs : **Philippe LOOTEN**, Roquette et **Yasmine ZOUICHA**, Pall Life Sciences

9h00 **Pierre LANOS**, Roquette

*De la matière première agricole à l'ingrédient*

9h20 **Paul FERRARI**, Sanofi

*Procédés de purification à adapter en fonction des nouveaux formats des anticorps*

9h40 **Catherine RONIN**, SiaMed'Xpress

*Glycoengineering therapeutic biologics: optimization of next generation antibodies*

10h00 **Vincent MONCHOIS**, Novasep

*Préservation de la sécurité du patient : Impacts de la définition du procédé à la production en continu d'anticorps monoclonaux*

10h20 **Yasmine ZOUICHA**, Pall Life Sciences

*Une nouvelle technologie pour clarifier en continu les cultures cellulaires pour la production d'anticorps thérapeutiques*

10h40-11h00 *Pause café/Posters/Exposition*

### 11h00 **Session Flash Posters 2**

11h00 **Yasmine ZOUICHA**, Pall Life Sciences

*Process Integration and Economics of Continuous Downstream Processing*

11h05 **Catherine ALLIOUX**, Pall Life Sciences

*High Throughput Purification Scaling Up Study of Polyclonal Antibody Using MEP HyperCel™ Chromatography Sorbent*

11h10 **Mourad FERHAT**, Promega France

*On-Bead Antibody Conjugation using High Capacity Magnetic Protein A and Magnetic Protein G beads*

11h15 **Colette LARRÉ**, INRA

*Réduction de la réponse allergique par des interactions allergène-polyphénols*

11h20 **Samir MEZDOUR**, AgroParisTech

*TENEBRIO MOLITOR PROTEIN: effect of thermo-mechanical processing*

### 11h25-14h30 **Session 3 - Contrôles et mesures**

---

Coordinateurs : **Sylvain PEYRACHE**, Accinov et **Olivier TRANQUET**, INRA Nantes

11h25 **Olivier TRANQUET**, INRA Nantes

*Impact des procédés sur la détection des allergènes. Problématique des seuils*

11h45 Discussion : ouverture sur les problématiques industrielles

12h05-13h30 *Buffet/Posters/Exposition*

13h30 **Fabien CHAUCHARD**, Indatech

*Intérêt des techniques spectroscopiques NIR et RAMAN pour le suivi de cultures cellulaires et de purification de protéines*

13h50 **Jean-Paul FRÈCHE**, Eurofins

*Suivi de l'immunogénicité au cours des études précliniques et cliniques*



14h10 **Eric CALVOSA**, Sanofi Pasteur et **Fanny MOÏNI**, The Cosmo Company  
*Consortium Cellpat : Analyses physiques et biochimiques en ligne et modélisation des bioprocédés industriels*

**14h30 Session Flash Posters 3**

14h30 **Attila ARANYOS**, Pall Life Sciences  
*Pall ForteBio LLC-Cygnus Anti-CHO HCP Detection Kit for Fast and Easy Detection of Residual CHO Host Cell Proteins on Octet Systems*

14h35 **Pierre ROUGÉ**, Université de Toulouse  
*Approches bio-informatiques de l'allergénicité des protéines*

14h40 **Mohammed BENALI**, Laboratoire de biotoxicologie, Université de Sidi Bel-Abbes  
*Caractérisation immunochimique différentielle d'anticorps monoclonaux dirigés contre la bêta-caséine et ses produits de protéolyse par la plasmine*

14h45 **Nathalie VOLLMER**, HORIBA Scientific  
*Affinity measurement of antibodies in allergy diagnosis*

14h50-15h30 *Pause café/Posters/Exposition*

**15h30-17h30 Session 4 - Table ronde : Fonctionnalité, tolérance**

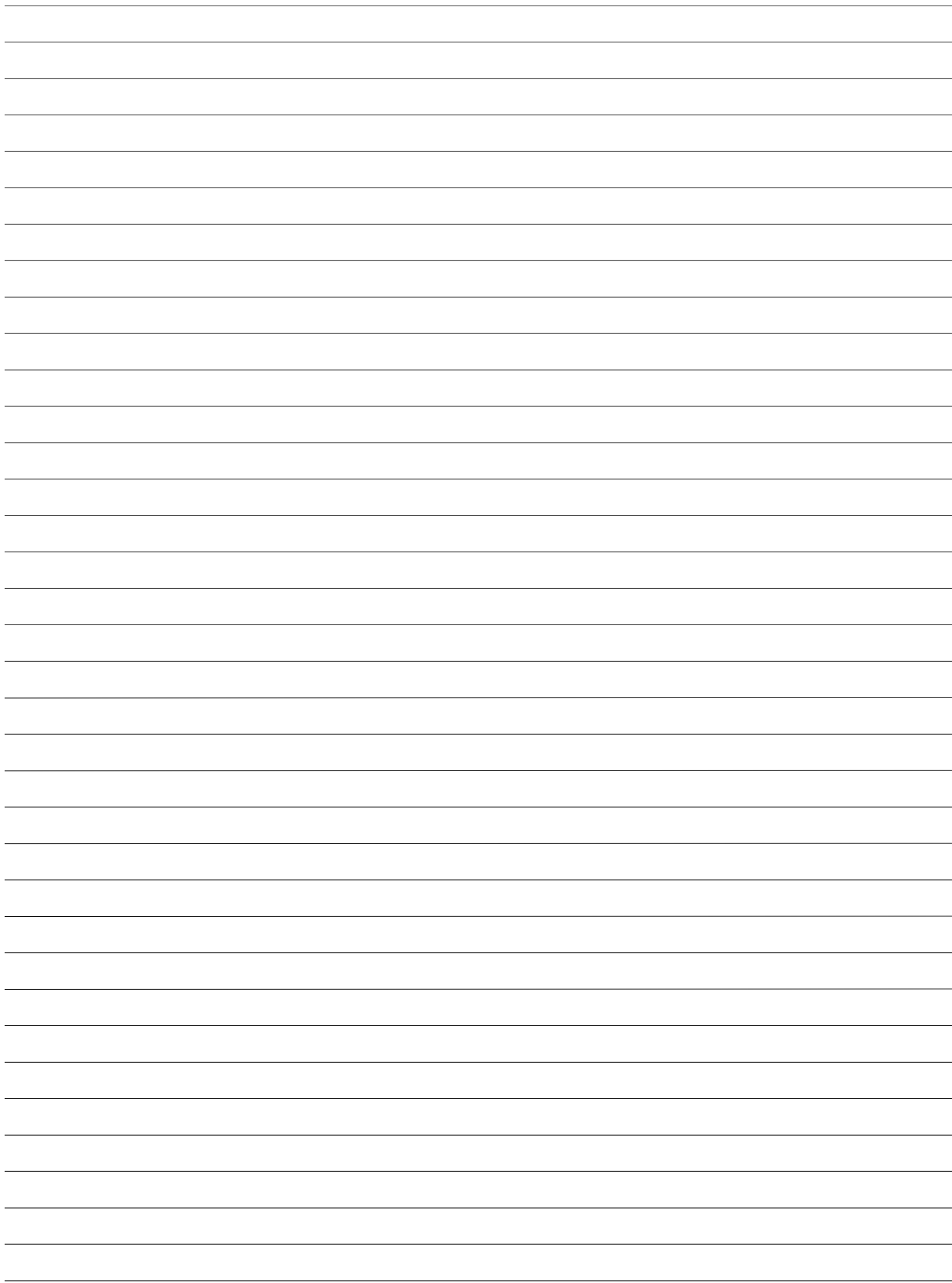
---

Coordinateur : **Denis CHÉREAU**, IMPROVE

Avec la participation de : **Jacques DUMAS**, Sanofi, **Bernard MAILLÈRE**, CEA, **Samir MEZDOUR**, Agro-ParisTech et **Jean-Jacques SNAPPE**, Ingredia

1. Dégager les principaux enseignements du colloque
2. Faire un tri entre certitudes et hypothèses (ex : baisser le poids moléculaire baisse-t-il la réponse allergique ? Impact de l'élimination de certaines séquences stimulant les lymphocytes sur la réponse immunitaire ?...)
3. Revenir sur les impacts des procédés sur les fonctionnalités, la biodisponibilité, l'allergénicité
4. Décrire les impacts de la glycosylation sur les réactions croisées entre allergie et immunogénicité et la problématique des biosimilaires
5. Ouvrir sur les perspectives

17h30 Conclusions



## Résumés des Conférences

### ***Anticorps monoclonaux thérapeutiques : Génération et caractérisation analytique d'agrégats – Evaluation in-vitro de l'immunogénicité***

---

**Stéphane CORNEN** - Sanofi

*Sanofi R&D, BioPharmaceutics Development - 72, rue Léon Geoffroy - 94403 Vitry-sur-Seine Cedex - France*

Les protéines thérapeutiques comme les anticorps monoclonaux et protéines apparentées (Immunoconjugués, protéines de fusion) sont obtenues au cours de procédés de fabrication complexes. De par leur nature et leurs interactions, les phénomènes d'agrégation sont fréquemment observés pour ces composés. Les principaux facteurs exacerbant ces phénomènes sont bien décrits dans la littérature : ils incluent la température, les cycles de congélation et décongélation, les étapes de concentrations, stress mécaniques, interactions avec les surfaces, modifications chimiques et bien sûr les étapes de stockage. Des liens entre agrégation et immunogénicité ont été reportés dans certaines publications, l'un des exemples les plus connus étant celui de l'Erythropoïétine.

La caractérisation des agrégats dont les tailles couvrent une gamme de quelques nanomètres (dimères, oligomères) à plusieurs micromètres (Particules sub-visibles et visibles) nécessite des outils analytiques mettant en œuvre des principes physicochimiques variés (ultracentrifugation, chromatographie, séparation dans des flux croisés...) et complémentaires (Méthodes orthogonales). Les attentes des autorités réglementaires de santé seront abordées dans cette présentation et des exemples de comportements différents en fonction de paramètres procédés seront discutés.

Les travaux réalisés au sein du consortium européen Abirisk (Immunsation contre les produits biopharmaceutiques : prédiction et analyse clinique pour minimiser le risque) étudiant le comportement de 4 protéines commercialisées en fonction de stress thermique et mécanique seront décrits ainsi que les premiers résultats de corrélation avec des études in-vitro de prédiction de l'immunogénicité.

---

### ***Protéines végétales : des atouts en nutrition ?***

**Catherine LEFRANC-MILLOT** - Roquette

Les protéines jouent un rôle essentiel pour la vie et doivent idéalement représenter à 10 à 15% de la ration calorique quotidienne dans le cas d'un jeune adulte en bonne santé<sup>i</sup>. Alors que la consommation mondiale de protéines atteignait environ 11% de la ration calorique en 1960 (environ 25g par personne et par jour), elle devrait croître de 40 % entre 2010 et 2030, avec une hausse de 33 % pour les protéines animales et de 43 % pour les protéines végétales<sup>ii</sup>.

La filière production animales, source de protéines animales, est le plus grand utilisateur au monde de terres agricoles (presque 80%)<sup>iii</sup> et est aussi une source d'émission importante de gaz à effet de serre, représentant à elle seule 14,5% de toutes les émissions d'origine anthropique<sup>iv</sup>. Forts de ces constats, comment nourrir une population toujours croissante en prenant en compte le coût environnemental de la production de protéines et en promouvant des comportements alimentaires durables, en préservant aussi les ressources naturelles tout en luttant contre les changements climatiques ?

Le développement de la part relative des protéines végétales par rapport aux protéines animales

dans nos régimes alimentaires pourrait permettre de répondre en partie à ces exigences, car elles présentent certains atouts : bénéfiques pour la santé, moindre coût économique et écologique de production, préservation environnementale, propriétés particulières pour les applications alimentaires, profils nutritionnels intéressants notamment grâce aux mélanges possibles des matières premières d'origine végétale (voir régimes végétariens-flexitariens), possibilité d'améliorer la biodisponibilité des matières protéiques végétales par les procédés technologiques de production... De plus, les recommandations émises par le PNNS sont de maintenir un ratio de consommation quotidien de 50% entre les sources animales et végétales de protéines<sup>v</sup>.

Afin de mieux cibler les besoins nutritionnels tout au long de la vie, il est impératif de mieux connaître certains paramètres nutritionnels des protéines végétales tels que la biodisponibilité, la vitesse de libération et de distribution des acides aminés, leur répartition corporelle. L'approfondissement de ces connaissances permettra de confirmer que les protéines végétales peuvent répondre à la fois aux besoins nutritionnels de base mais aussi aux besoins spécifiques.

<sup>i</sup> WHO (2007) *Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation*. WHO Technical Report Series, N° 935.

<sup>ii</sup> Colloque « Protéines 2030. Les demandes à saisir en France et dans le monde. » Organisé par le pôle Valorial, Rennes 2015

<sup>iii</sup> FAO, *World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision*, N. Alexandratos and J. Bruinsma. ESA Working Paper No. 12-03. Rome. <http://www.fao.org/docrep/016/ap106e/ap106e.pdf> (accessed 17 October 201).

<sup>iv</sup> Gerber, P.J., Steinfeld, H., Henderson, B., Mottet, A., Opio, C., Dijkman, J., Falcucci, A. & Tempio, G. 2014. *Lutter contre le changement climatique grâce à l'élevage – Une évaluation des émissions et des opportunités d'atténuation au niveau mondial*. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Rome.

<sup>v</sup> Rémond D (2012) *Origine et Qualité des protéines dans l'alimentation: protéines végétales et animales*. Rencontres de l'Institut Carnot Qualiment.

---

## ***Immunogénicité des protéines thérapeutiques : impact et anticipation***

---

**Bernard MAILLÈRE - CEA**

*CEA, Institut de biologie et de technologies, 91191 Gif sur Yvette*

Les protéines thérapeutiques sont devenues une des classes de molécules les plus importantes de la pharmacopée. Elles ont l'avantage majeur d'être très spécifiques de leur cible mais présentent des risques d'immunogénicité c'est-à-dire de déclencher une réponse immunitaire chez les patients. Les anticorps qui apparaissent lors de cette réponse immunitaire sont dirigés contre la protéine thérapeutique. Ils peuvent modifier sa pharmacocinétique, neutraliser son activité thérapeutique si bien que les patients deviennent résistants au traitement voire induire des symptômes auto-immuns ou des réactions allergiques. D'une manière étonnante, ces réactions allergiques peuvent être dues à des anticorps préexistants. Des anticorps peuvent en effet être présents avant l'injection des protéines thérapeutiques et résultent de réactions croisées avec des molécules avec lesquels les patients ont été préalablement en contact. La fonction des protéines thérapeutiques peut également contribuer à des réponses inattendues. Des protéines thérapeutiques agonistes ont déclenché des syndromes cytokiniques très violents. Dans les années 90, on a cru s'affranchir de ces réactions indésirables en humanisant les séquences des protéines thérapeutiques. De fait les réponses immunitaires sont moins fréquentes avec des protéines humanisées qu'avec des protéines étrangères mais de nombreux exemples démontrent que l'humanisation ne garantit pas l'absence de réponse immunitaire. Face à ces nombreux risques pouvant engager la santé des patients, les agences réglementaires imposent des règles très strictes en matière de production et de contrôle qualité des protéines thérapeutiques. Elles demandent également de disposer de tests appropriés pour évaluer l'immunogénicité des produits lors des essais cliniques. Les animaux étant considérés comme des modèles prédictifs peu pertinents, l'anticipation de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques avant l'injection chez l'homme aux stades de la conception des molécules ou des essais précliniques est une tâche difficile. Les technologies existantes pour prédire l'immunogénicité se focalisent sur les lymphocytes T CD4 en raison du rôle crucial que jouent les lymphocytes T CD4 dans l'initiation des réponses immunitaires. Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes sous forme de peptides que

leur présentent les molécules HLA situées sur la membrane plasmique des cellules dendritiques. Des tests *in silico*, biochimiques ou basés sur une détection par spectrométrie de masse évaluent l'interaction des peptides issus des protéines thérapeutiques ou leur présentation par les molécules HLA. Les méthodes les plus informatives évaluent la réponse de lymphocytes T à partir de donneurs qui n'ont jamais vu l'antigène. Elles permettent de détecter ou de quantifier les lymphocytes T spécifiques qui existent à une très faible fréquence avant l'injection des protéines thérapeutiques. De nombreux formats de tests de lymphocytes T existent mais présentent des niveaux de sensibilité très différents.

La présentation qui sera faite montrera à travers des exemples concrets les conséquences pour les patients de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques ainsi que les avancées récentes faites dans la prédiction de l'immunogénicité. Elle conclura sur les perspectives de minimisation de l'immunogénicité.

---

## ***Allergies, Hypersensibilités et Intolérances Alimentaires***

**Carine DELAYRE** - Institut LaSalle Beauvais

Le nombre de personnes présentant des hypersensibilités alimentaires, c'est-à-dire des réactions indésirables suite à l'ingestion d'aliments, a fortement augmenté au cours des dernières décennies. Pour le grand public, ces réactions sont appelées indifféremment allergie ou intolérance. Pourtant, il existe différents mécanismes par lesquels on peut développer des réactions indésirables aux aliments. Les réactions les plus fréquentes n'impliquent pas le système immunitaire, avec par exemple l'intolérance au lactose liée à un déficit en lactase ou les fausses allergies alimentaires liées à la richesse de nombreux aliments en substances telles que la tyramine, l'histamine ou des produits histamino-libérateurs. Les réactions d'origine immunologique, moins fréquentes, touchent néanmoins des millions de personnes avec des répercussions importantes sur leur qualité de vie et entraînant des coûts de santé importants. Les mécanismes immunologiques impliqués ainsi que leurs conséquences sont très divers.

Ainsi, l'intolérance au gluten, appelée aussi maladie cœliaque, est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps de type IgA anti-transglutaminase associée à une atrophie villositaire entraînant notamment douleurs abdominales et malabsorption des nutriments.

Les allergies alimentaires sont de deux types : les allergies IgE-médiées et les allergies non IgE-médiées. Les allergies IgE médiées sont les plus connues et les plus fréquentes. Dans les pays développés, les allergies alimentaires IgE-médiées affectent 3% à 8% des enfants et 1% à 3% des adultes. Elles provoquent des signes muco-cutanés, respiratoires, digestifs ou systémiques. Les réactions peuvent être graves et dans certains cas le pronostic vital peut être engagé. Deux phases se distinguent :

1. la phase de sensibilisation à un allergène est silencieuse, c'est-à-dire sans manifestations cliniques. Elle conduit à la production d'IgE spécifiques de l'allergène qui se fixent ensuite sur des cellules cibles du système immunitaire, dont les mastocytes ;
2. la phase effectrice se caractérise par ses manifestations cliniques. Lors d'un contact ultérieur avec l'allergène, l'interaction entre l'allergène et les IgE fixés sur les cellules cibles se traduit par une libération d'amines vasoactives dont l'histamine qui entraînent l'apparition des symptômes.

La sensibilisation aux allergènes alimentaires peut se faire par exposition orale, respiratoire ou cutanée. Si la prédisposition à développer une allergie est en partie déterminée génétiquement, les facteurs environnementaux, dont l'alimentation, semblent jouer un rôle très important dans l'apparition et le développement des allergies. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'augmentation de l'incidence des maladies allergiques. Ces hypothèses sont basées sur les

évènements agissant sur la susceptibilité génétique tels que la réduction de l'exposition virale ou bactérienne (hypothèse hygiéniste), le changement de la composition du microbiote intestinal, les modifications de la qualité nutritionnelle et l'exposition à certains composés chimiques. Enfin, la nature des protéines allergéniques est également mise en cause avec une possible augmentation de l'allergénicité des protéines suite à différentes transformations (enzymatique, thermique, etc...).

---

### ***Expression systems: perspectives for 2025 “between evolution and revolution”***

---

**Régis SODOYER - OTECI**

*OTECI – 69 C rue Gorge de Loup 69009 Lyon - France*

The new generation of biological products is largely the result of genetic engineering. Qualitative and quantitative demand for recombinant proteins is steadily increasing. Molecular biologists are constantly challenged by the need to improve and optimize the existing expression systems, and also develop innovative approaches to face the demands of producing the complex molecules of tomorrow.

Recent requirements from Health Authorities will open the way for extensive use of recombinant proteins. Meanwhile, evolving standards of regulatory authorities, such as suppressing the use of animal derived compounds or limiting the use of antibiotics, has further encouraged the design of new systems.

The principle of metabolic engineering is already largely applied in various expression systems. Very precise site-specific and “seamless” chromosome modifications are now accessible thanks to the combination of high-throughput sequencing and the development of engineered nucleases. Various genetic tools for chromosome surgery are now available: zinc finger nucleases and TALEN (transcription activator like effector nucleases) have been recently completed by a new class of engineered nuclease called RNA-Guided ENdonucleases (RGENs).

The most commonly described expression systems are still prokaryotic or mammalian cell-based. In a significant way, alternative host / vector couples or new hosts such as gram+ bacteria, novel yeast strains, filamentous fungi and plant based systems are progressively invading a field traditionally occupied by *Escherichia coli* and mammalian cells. Since recently, *in vitro* systems such as continuously fed Cell-free translation are playing the role of an outsider for some specific applications or screening procedures and potentially more in the future.

---

### ***Quel potentiel pour les sources de protéines actuellement peu exploitées ?***

---

**Stéphane GUILBERT - INRA Montpellier**

Les nouvelles sources de protéines telles que les protéines de coproduits végétaux, les sons et issues des industries céréalières, les algues et micro-algues, les micro-organismes, les plantes aquatiques, et les insectes sont des sources de protéines encore peu exploitées dont le potentiel a récemment été mis en avant. Ces sources non conventionnelles peuvent fournir des alternatives innovantes, rentables et économes en ressources à des sources traditionnelles de protéines, avec des effets positifs sur la santé humaine, l'environnement et la biodiversité.

De nouveaux marchés pour les applications en alimentation humaine et animale (nouveaux plats préparés, produits pour les végétar(i)ens, pour « la libération animale », nouveaux ingrédients fonctionnels et nutritionnels, aliments pour l'aquaculture, alimentation animale ciblée,...) peuvent être ouverts mais de nombreux verrous technologiques, réglementaires, nutritionnels ou sanitaires doivent encore être levés.

**Colette LARRÉ** - INRA Nantes

*UR 1268 Biopolymères, Interactions, Assemblages, INRA, F-44316 Nantes*

Les prospectives montrent que la terre comptera 9 milliards d'habitants en 2050 qu'il faudra nourrir. Les nourrir constituera alors un énorme défi. L'augmentation de la part des protéines végétales dans l'alimentation humaine est une des réponses aux enjeux économiques, nutritionnels et écologiques des prochaines décennies.

Dans les pays occidentaux, l'allergie alimentaire affecte environ 5% des adultes et 8% des enfants avec des variations géographiques assez marquées. La connaissance actuelle des mécanismes et des molécules impliquées dans l'allergie alimentaire suggère toutefois qu'une augmentation de la consommation de nouvelles protéines végétales est un facteur de risque pour cette pathologie.

La plupart des végétaux consommés sont sources d'allergie alimentaire. Les allergènes responsables appartiennent à quelques grandes familles protéiques qui présentent une conservation structurale importante. Cette ressemblance est souvent à l'origine de réactions croisées. L'augmentation de la consommation de protéines végétales pourra être réalisée de deux façons : par une augmentation des protéines déjà consommées ou par l'introduction de nouvelles protéines végétales. Compte tenu du nombre restreint de familles protéiques d'intérêt en termes de valorisation, il est probable qu'elles appartiennent à des familles d'allergènes déjà connues. Leur consommation ou sur consommation risque d'impacter la prévalence de l'allergie alimentaire.

La structure moléculaire des allergènes, leurs propriétés physicochimiques, leur comportement au cours des procédés technologiques et au sein des matrices alimentaires vont impacter leur allergénicité.

Les procédés de transformation utilisés par l'industrie alimentaire sont de différents types parmi lesquels les traitements thermiques sont fréquents. Ils peuvent induire des modifications de la structure des protéines très variables : dénaturation, agrégation, glycation... Ces modifications vont affecter leur digestibilité et peuvent favoriser ou détruire des épitopes existants, voire même en créer de nouveaux.

En l'absence de méthode de référence pour la prédiction de ce risque, il est essentiel de mettre en place une stratégie de recherche prospective afin de l'estimer et de l'appréhender au mieux.

---

### ***Ingénierie métabolique des souches d'expression d'E.coli***

**Virginie COURTOIS** - Sanofi Pasteur

*Escherichia coli* a été le premier système d'expression utilisé pour la production de protéines recombinantes à usage biopharmaceutique approuvées par les autorités de santé. Cependant, cette production de protéines recombinantes dans *E.coli* peut être difficile quand les protéines sont insolubles ou qu'elles ne présentent pas les modifications post-traductionnelles nécessaires à leur fonctionnalité. Pour contourner ces contraintes, des systèmes d'expression ont émergé et permis le développement de nouveaux biopharmaceutiques recombinants. Néanmoins, par sa génétique bien connue, par le nombre d'outils moléculaires disponibles, par son organisation simple par rapport à un organisme eucaryote et par sa capacité à être montée en échelle, *E.coli* reste un système d'expression très compétitif. D'autant plus qu'avec l'émergence des approches d'OMICS, de biologie synthétique et d'ingénierie, de nouvelles possibilités émergent qui permettent d'envisager un renouveau dans l'utilisation de ce système d'expression.

**Véronique GOMORD** - ANGANY Genetics

*Véronique Gomord, Louis-Philippe Vezina et Loïc Faye  
Angany Genetics, 1 voie de l'innovation, Pharmaparc II, 27100 Val de Reuil, France*

Le traitement de l'allergie est en attente d'une rupture technologique pour le développement de nouvelles thérapies plus efficaces. Les espoirs qui résidaient dans l'utilisation d'allergènes recombinants, modifiés ou non ou encore de peptides constitutifs d'allergènes ont jusqu'ici été déçus en raison de la faible immunogénicité de ces produits.

Pour les mêmes raisons, dans le domaine de la vaccination, il est maintenant bien connu qu'un antigène présenté sous la forme d'un monomère sera rarement immunogénique alors que le même antigène présenté à la surface d'une structure organisée comme une particule pseudovirale (VLP), provoquera une forte réponse anticorps.

Ainsi les VLPs, utilisées comme des structures présentatrices d'antigènes permettant d'induire une forte réponse immunitaire chez l'homme. L'utilisation d'allergènes sous forme de nanoparticules est aussi attrayante pour le traitement des allergies qu'elle l'a été pour les vaccins. Mais la production d'allergènes sous cette forme est hors de portée pour les principaux leaders de l'industrie en raison des limitations de leurs technologies de fabrication.

Pour répondre à ces attentes, nous avons développé deux plateformes de production basées sur l'expression transitoire d'allergènes recombinants dans la plante *Nicotiana benthamiana*.

Avec la plateforme d'expression AllergoPur™, nous avons produit de nombreux allergènes sous forme soluble. Ces allergènes présentent une qualité et une pureté idéale pour permettre, dans des combinaisons simples, un diagnostic moléculaire précis, utilisable en prick test par les allergologues.

Avec notre nouvelle plateforme AllergoPearl™, nous venons de développer un outil puissant et complémentaire du diagnostic moléculaire destiné à l'immunothérapie allergénique.

La plateforme AllergoPearl™ permet de produire des VLPs par expression transitoire chez la plante *Nicotiana benthamiana* en exprimant des protéines de fusion constituées d'un allergène ou d'un fragment d'allergène, couplé à un porteur peptidique responsable de l'auto assemblage *in planta* des particules pseudo-virales. L'un des grands avantages de ce nouvel outil d'immunothérapie allergénique est que sa production est simple, rapide et peu coûteuse. Ces particules pseudovirales (VLPs) qui s'assemblent spontanément dans la plante présentent à leur surface une densité élevée et constante d'allergènes. La qualité du produit est donc facilement standardisable et sa composition est parfaitement reproductible d'un lot à l'autre.

La plateforme AllergoPearl™ nous permet d'obtenir très facilement ces structures avec l'allergène de notre choix à leur surface. Ainsi, en moins de six mois, nous avons produit plusieurs allergènes sous forme liée à des VLPs et ces produits ont été caractérisés. En raison de la très forte immunogénicité des antigènes portés par de VLPs, ces structures devraient permettre une réelle vaccination contre les allergènes majeurs grâce à un nombre très faible d'injections.

L'objectif de notre société est de mettre rapidement ces produits fortement innovants à la disposition des allergologues et de leurs patients.



**Martine CÉRUTTI** - CNRS, Marseille

CNRS UPS3044 « *Baculovirus et Thérapie* », Saint Christol Lès Alès

Le système baculovirus/cellules d'insectes est utilisé depuis très longtemps en recherche pour la production de protéines recombinantes. Mais depuis quelques années, ce système est considéré comme une alternative très prometteuse pour la production de protéines à usage thérapeutique chez l'homme notamment pour la production de vaccins, dont certains ont déjà obtenus l'AMM.

En effet, les technologies développées pour la construction des virus recombinants ont beaucoup évoluées, parmi les points forts de ce système, la rapidité avec laquelle il est possible d'obtenir des doses de vaccins. Cette caractéristique constitue un avantage certain notamment en cas de pandémie.

Lorsqu'un traitement nécessite l'injection répétée d'une protéine recombinante, cette dernière devra présenter une structure et des modifications post-traductionnelles identiques à celles qui sont portées par la protéine humaine d'origine. Notre laboratoire s'est spécialisé dans la production de protéines à usage thérapeutique comme les anticorps, les protéines lysosomales et les vaccins. Nous avons ainsi développé une technologie originale et propriétaire pour la production de protéines recombinantes présentant une glycosylation humaine.

Une étude fondamentale avait montré que les structures glycaniques synthétisées par les cellules d'insectes n'étaient pas complètes, il était ainsi impossible d'obtenir des glycanes complexes (glycanes sialylés) que la cellule soit infectée ou non par un baculovirus. Dans le but de compléter le bagage enzymatique des cellules de lépidoptères, nous avons introduit les gènes codant les enzymes manquantes dans le génome du baculovirus. Aujourd'hui, il est possible d'obtenir des protéines recombinantes présentant des glycanes humains (protéines sialylées).

L'évolution de notre technologie nous permet aujourd'hui de générer des virus recombinants exprimant 1, 2 ou 3 gènes d'intérêt en une seule étape tout en modulant les taux de production de chacun de ces gènes. Cette nouvelle approche nous permet d'envisager le développement de nouvelles préparations vaccinales, comme les Virus-Like-Particles (VLP). La génération de telles structures nécessite en effet la coexpression de plusieurs protéines dans des ratios particuliers que nous pouvons facilement contrôler en utilisant différents types de promoteurs viraux présentant des patrons d'expression différents.

---

***Engineering toolboxes in yeast cells for the efficient production of humanised glycoproteins***

---

**François IRIS** - Bio-Modeling Systems

Glycosylation, the attachment of sugar moieties to proteins, is a post-translational modification (PTM) that provides greater proteomic diversity than other PTMs. In addition, glycosylation is critical for a wide range of biological processes, such as protein stabilisation, protein-ligand interactions, self/non-self discrimination, cell recognition and communication, etc.

While proteins drugs display multiple therapeutically favourable properties, such as higher target specificities and pharmacological potencies together with frequently lower side effects, there are dramatic half-life differences between natively glycosylated protein (sialic acid terminated glycans;  $t_{1/2}$ : ~ 56 hrs) and partially glycosylated variant (galactose terminated glycans;  $t_{1/2}$ : < 30 min). Moreover improperly glycosylated protein drugs routinely display suboptimal therapeutic efficacies due to poor physicochemical (molecular instabilities) and pharmacological properties (adverse pharmacodynamic [PD] responses and limited pharmacokinetic [PK] profiles).

Hence, protein pharmaceuticals need to be properly glycosylated (human-type, sialic acid terminated glycosylation patterns) to exhibit optimum therapeutic efficacy.

However, most of the cellular host systems utilised to glycosylate therapeutic proteins cannot readily produce human-type glycosylation patterns, the main unmet challenges remaining low glycoprotein yields, and glycan structural macro- and micro-heterogeneity.

Indeed, glycosylation pathways diverge very significantly between different organisms, most lacking key enzymatic and chaperone functions required to produce human-type glycosylation, the entire repertoire of which requires over 100 genes to be efficiently performed. Thus, starting from common precursors, different organisms produce entirely different glycosylation patterns.

Amongst the cellular host systems utilised to glycosylate therapeutic proteins, yeast cells appear to be the least promising of all. While yeast cells, such as *Schizosaccharomyces pombe*, share a significant part of the N-glycosylation pathway with human, they not only lack the key components necessary to perform human-type modification / editing steps in the endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus, they also possess enzymes which effectively prevent the production of human-type N-linked glycosylation patterns. Furthermore, suppression of these enzymes (e.g. Och1), while promoting human-type N-linked glycosylation, is highly deleterious to the cells, leading to defective cell wall integrity and defective cell-cycle regulation (S-phase failure).

Yet, in spite of these severe limitations, yeast cells could turn-out to be the most flexible host system for the efficient production of natively glycosylated human therapeutic proteins.

Yeast cells readily accept the stable introduction of up to 3 yeast artificial chromosomes (YACs).

This presentation shall attempt to show how this practically unique property could be exploited to engineer yeast cells into “glycosylation toolboxes” to efficiently perform inductive human-type glycosylation of therapeutic proteins.

### ***Systèmes d'expression « cell-free » : de nouvelles possibilités pour la production de protéines***

---

**Sandra CORTÈS** - Synthelis

*Synthelis, Biopolis, 5, avenue du Grand Sablon 38700 La Tronche, FRANCE*

Le domaine de l'expression de protéines est depuis plusieurs décennies, dominé par des systèmes cellulaires devenus standards (*Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*) et d'autres moins généralisés (*Pichia pastoris*, *Thermus thermophilus*...). Même si ces systèmes d'expression eucaryotes ou procaryotes constituent des technologies performantes, ils présentent des limitations à plusieurs niveaux. Par exemple, certaines applications sont entravées par de trop faibles rendements d'expression, des problèmes de solubilité ou un mauvais repliement de la protéine. De plus, il reste souvent difficile d'obtenir dans ces systèmes, des protéines membranaires fonctionnelles et en quantité suffisante. Il est par ailleurs quasiment impossible de produire des protéines cytotoxiques.

La synthèse de protéines par l'utilisation de systèmes de transcription-traduction acellulaires (« cell-free systems ») a démontré ces dernières années ses performances pour satisfaire une demande croissante de production rapide et diverse de protéines de qualité. Ces systèmes sont utilisés depuis les années 60 comme un outil de recherche fondamentale pour la compréhension des mécanismes de la transcription et de la traduction. Des progrès récents ont rendu possible leur utilisation pour la production de protéines à des coûts compétitifs aussi bien à petite échelle qu'à échelle industrielle. Les rendements d'expression avec certains de ces systèmes peuvent aujourd'hui dépasser les grammes de protéines par litre de réaction et ce en quelques heures. Aujourd'hui, des volumes réactionnels de 200 litres sont mis en œuvre pour la production de lots GMP de protéines d'intérêt thérapeutique. Les nombreux progrès sur ces systèmes ont permis d'envisager de nouvelles applications comme la synthèse de banques de protéines, des marquages et synthèses de protéines complexes pour la biologie structurale, des applications en biologie synthétique, le développement de biomédicaments originaux, ou l'expression de particules de type virus, entre autres exemples.

Dans les années à venir, on peut donc prévoir que l'expression de protéines par « cell-free » prenne sa place parmi les procédés industriels en offrant des délais courts de production et un large éventail de possibles en termes de modifications, d'innovation et de réalisations à façon.

La synthèse des protéines par technologie « cell-free » vient donc compléter avantageusement les systèmes cellulaires classiques afin de rendre possible la production d'une plus large gamme de protéines d'intérêt industriel.

---

### ***Identification et caractérisation des allergènes d'insectes***

---

**Frédéric FRANCIS** - Gembloux Agro-Bio Tech

**Frédéric Francis**<sup>1\*</sup>, Rudy Caparros<sup>1</sup>, Virginie Doyen<sup>2</sup>, Francis Corazza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Entomologie fonctionnelle et évolutive, Gembloux Agro-Bio Tech – Université de Liège, Gembloux, Belgique

<sup>2</sup> Laboratoire d'immunoallergologie médicale, <sup>3</sup> Laboratoire d'immunologie expérimentale, CHU Brugman – Université Libre de Bruxelles, Belgique

\*Contact : frederic.francis@ulg.ac.be

L'Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) promeut l'idée d'utiliser les insectes comme ressource alimentaire pour assurer la sécurité alimentaire mondiale dans les prochaines décennies. En effet, près d'un milliard de personnes souffrent aujourd'hui de sous-nutrition et l'entomophagie représente une ressource alimentaire pour l'avenir. La production d'insectes alimentaires constitue donc une piste intéressante pour les filières de productions animales à la recherche d'alternatives durables et respectueuses de l'environnement. Cependant, la pratique de l'entomophagie, habitude courante en Asie et en Afrique a déjà été liée à des réactions allergiques. L'allergie aux insectes est également connue dans les régions occidentales chez les personnes ayant des contacts professionnels. Comme certains modèles tels que les vers de farine et les grillons sont disponibles dans le commerce dans certains pays européens, il est essentiel d'approfondir la question des potentielles substances allergènes dans ces nouveaux aliments. Plusieurs approches ont été développées pour investiguer l'allergénicité potentielle de quelques modèles d'insectes comestibles. Tout d'abord, des expositions cutanées de préparation à base d'insectes ont été réalisées sur des personnes exposées professionnellement aux insectes et/ou à leurs produits dérivés destinés à la consommation humaine. Ensuite, des sérums de ces sujets ainsi que ceux d'une banque de patients allergiques à d'autres sources animales ont été utilisés pour identifier les allergènes potentiels d'extraits protéiques d'insectes comestibles ayant subi différents traitements (séchage, cuisson, délipidation, ...) sur base de technique de détections immunologiques (western blots après séparation sur gel d'électrophorèse). L'identification des protéines en présence a été réalisée par spectrométrie de masse. L'impact de la présence des allergènes détectés est discuté en terme de réactions croisées avec des protéines d'autres arthropodes ainsi que des perspectives de production industrielle de ces insectes comestibles et de leur introduction dans notre alimentation.

---

### ***De la matière première agricole à l'ingrédient***

---

**Pierre LANOS** - Roquette

Depuis plus de 100 ans le procédé d'extraction de l'amidon de maïs a permis l'émergence d'une industrie donnant accès à une variété d'ingrédient.

Dans les années 1980, les procédés d'amidonnerie ont été adaptés au blé pour devenir la source principale des amidonneries en France (Part du blé à 55% pour la campagne 2013-14).

En s'appuyant sur les schémas de procédés de production d'amidon natif de blé, de maltodextrines,

sirops de glucose et hydrolysats base blé et du dextrose (glucose cristallisé), nous illustrerons la capacité de purification de la matière première blé.

Le propos sera étayé au cours de ces étapes, par des ordres de grandeurs de résidus azotés, de résidus protéiques, de résidus de gluten et autres traces.

Cela permettra de démontrer la performance des procédés de purification à éliminer des résidus et traces.

---

### ***Procédés de purification à adapter en fonction des nouveaux formats des anticorps***

---

**Paul FERRARI** - Sanofi

Les anticorps monoclonaux (AcM) à usage thérapeutique peuvent être générés à partir de différentes approches : l'immunisation, le phage display ou la recombinaison génétique de plusieurs anticorps. Ces anticorps sont sélectionnés sur leur efficacité biochimique, in vitro et in vivo, en même temps qu'ils sont optimisés pour accroître leur spécificité et stabilité. Ils sont parfois reconstruits sous d'autres formats pour une molécule plus petite (Fab, scFv....) ou encore sous forme d'anticorps bispécifique ou plus encore. Toutes ces étapes nécessitent la mise en place de plusieurs plateformes technologiques souvent robotisées. C'est le cas de la plateforme de purification des anticorps au stade de la recherche. Les quantités requises y sont faibles mais la qualité est essentielle pour établir une sélection fiable. Le nombre de clones ou variants différents sont très élevés. Pour répondre à ces besoins, nous avons évalué différentes options technologiques et instruments. Nous avons maintenant une plateforme de purification des AcM dont la capacité continue d'évoluer pour couvrir l'ensemble des besoins en recherche.

---

### ***Glycoengineering therapeutic biologics: optimization of next generation antibodies***

---

**Catherine RONIN** - SiaMed'Xpress

The N-linked glycan profiles of recombinant therapeutics significantly affect the biological functions of the protein of interest, most often its duration in the circulation. The glycome of a human protein drug engineered in host cells is largely determined by both the cellular genotypes and culture settings. More particularly, antigenic sugar determinants are by now formally prohibited. With pressure from pricing by the regulatory agencies and biosimilars looming, more efficient and effective approaches are actively sought, among which the field of glycoengineering is especially attractive because it also allows improvement of 1st generation molecules.

Over the past decade, the segment of therapeutic antibodies has become the highest selling class of recombinant biological products: 7 out of 10 worldwide prescription drugs have been antibodies in 2015. Most of them are of the IgG1 isotype. Biological studies have shown that the distribution of the 27 glycans in the Fc fragment can significantly impact antibody efficacy, stability and effector function. Indeed, the IgG glycome alternatively encodes pro-inflammatory or anti-inflammatory activities. This sugar switch is largely based on unusual truncated biantennary glycans and core fucose. Adverse immunogenicity have been noticed along with the earliest generation of IgG scaffolds as well as from the use of various expression systems. Today, there is a clear need to solve several of these different issues for antibodies to be better tolerated. A key step undoubtedly involves optimization and control of N-glycan profiles to produce antibodies of optimized effector functions and prolonged half life.

## ***Préservation de la sécurité du patient : Impacts de la définition du procédé à la production en continue d'anticorps monoclonaux***

---

**Vincent MONCHOIS** - Novasep

Parmi les challenges auxquelles l'Industrie Biopharmaceutique est actuellement confrontée, la réduction des coûts de fabrication et une meilleure accessibilité des biomolécules constituent des objectifs prioritaires. L'augmentation de la demande et l'apparition des bio-similaires représentent par ailleurs une pression supplémentaire.

Pour y répondre, de nombreuses approches sont explorées, cherchant notamment à développer des unités de production flexibles et des procédés de fabrication simplifiés et intégrés. Ces travaux doivent permettre d'accroître les performances économiques des procédés sans affecter la sécurité des patients ni modifier l'efficacité thérapeutiques de molécules.

Les étapes de chromatographies constituent une des étapes clés dans la purification de ces biomolécules. La conversion des procédés « batch » standard en procédés continus représentait l'un des jalons important à franchir.

La chromatographie séquentielle multi-colonne, base du procédé BioSC<sup>®</sup>, a ainsi été développer comme alternative aux procédés traditionnels de capture en « batch », comme dans le cas, par exemple, de la capture d'un anticorps monoclonal sur une résine protéine A.

Les résultats du développement d'une plate-forme de purification en continue d'anticorps monoclonaux montrent que l'utilisation du BioSC<sup>®</sup> permet d'optimiser le procédé sans modifier les attributs critiques des produits. Le développement, la caractérisation ainsi que le contrôle du procédé permettent de répondre aux exigences réglementaires. Enfin, des approches ont été conçues pour permettre l'intégration du BioSC<sup>®</sup> tout en maintenant le même niveau de sécurité pour les patients, notamment par rapport au risque viral.

L'étape de chromatographie continue devrait donc être une des composantes majeures des futurs procédés de purification industrielle des bio-molécules.

## ***Une nouvelle technologie pour clarifier en continu les cultures cellulaires pour la production d'anticorps thérapeutiques***

---

**Yasmine ZOUICHA** - Pall Life Sciences

La séparation acoustique permet l'élimination en continu des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) et des débris cellulaires pour la clarification de fluide de récolte de culture. L'élimination acoustophorétique peut être mise à l'échelle industrielle et est optimisée pour la clarification des lignées cellulaires CHO en forte concentration afin de proposer une solution à usage unique fiable pour la première étape de clarification et garantissant une qualité équivalente à la centrifugation, sans les problèmes de changement d'échelle, d'encombrement et de nettoyage associés.

**Olivier TRANQUET** - INRA Nantes

Les méthodes de détection des allergènes sont les outils indispensables à l'évaluation et à la gestion du risque « allergène » dans les aliments. A ce jour, la réglementation sur l'étiquetage des allergènes ne comporte aucun seuil. De ce fait cet étiquetage repose uniquement sur les performances des méthodes d'analyse et seule leur capacité à **détecter les allergènes** est importante. Du fait d'une meilleure connaissance de la **sensibilité des patients** allergiques, et afin de faciliter et diversifier leur choix en aliments acceptables pour eux, des **seuils réglementaires** de l'ordre de 1 à 10 mg/kg pourraient être mis en place.

Dans ce contexte de seuil, les méthodes d'analyse se devront alors d'être précises et justes afin de **quantifier les allergènes** dans les aliments. Or à ces très faibles niveaux de contamination les performances des méthodes d'analyses peuvent fortement varier d'un aliment à l'autre et être altérées par les procédés qui rendent plus difficilement **détectable et quantifiable** certains allergènes sans que leur potentiel allergénique soit réduit pour autant. La fonctionnalisation des protéines de blé par hydrolyse acide en est un exemple flagrant.

Par ailleurs dans le cadre du projet FUI MANOE nous avons évalué en conditions réelles les performances des méthodes dosant, l'arachide, le lait, l'œuf et le blé. Nous avons volontairement ajoutés ces allergènes en tout début de recette et en conditions de production réelles dans des produits des partenaires industriels pour voir si les méthodes commercialisées étaient capables de retrouver ces niveaux de contamination dans les produits après cuisson.

Toutes les méthodes testées ont été efficaces pour détecter les allergènes avant la cuisson des aliments. Après la cuisson, la détection devient délicate dans certains cas. La situation est bien plus critique dans le cas de l'œuf qui n'est absolument plus détecté après cuisson. A l'exception du blé, la juste quantification de l'arachide, du lait ou de l'œuf est mauvaise aussi bien avant qu'après cuisson.

---

***Intérêt des techniques spectroscopiques NIR et RAMAN pour le suivi de cultures cellulaires et de purification de protéines***

---

**Fabien CHAUCHARD** - Indatech

*INDATECH 4 rue Georges besses, Clapiers 34730*

La biotechnologie joue un rôle clé dans la fabrication de molécules pharmaceutiques de plus en plus puissantes et en particulier la fabrication d'anticorps monoclonaux. Ce procédé repose sur des étapes totalement différentes de la galénique. Un des points les plus différenciant est l'utilisation de procédés biologiques où des cellules (vivantes) vont fabriquer les produits d'intérêt (Phase d'Upstream). Suite à cette production, il faut isoler et purifier la protéine d'intérêt (downstream). La phase d'upstream reposant sur un processus cellulaire est beaucoup plus variable et critique qu'un procédé de réaction chimique (ex cristallisation de principe actif). Pour cette raison, des techniques de suivi des paramètres critiques (glucose, lactate, etc..) ont rapidement été mises en place. La purification est l'étape probablement la plus critique car le produit a déjà une valeur financière très importante. Les objectifs à ce niveau sont donc :

- Purifier au mieux le milieu pour garantir que le produit atteindra la qualité acceptable pour la mise sur le marché (stabilité, pureté, etc..)
- Perdre le moins de protéine d'intérêt possible (du fait de sa très forte valeur ajoutée)
- Comprendre comment optimiser et designer le procédé de purification (type de membranes, pression etc..)

L'impulsion donnée par la FDA pour la mise en place d'approche PAT (process analytical Technologie)

pousse ainsi les utilisateurs à implémenter des techniques d'analyse en ligne pour garantir la connaissance et la maîtrise. Il est ainsi possible de trouver sur le marché des capteurs pour accéder aux paramètres classiques comme par exemple la température, le PH, la turbidité ou absorption UV à une longueur d'onde. Néanmoins, ces capteurs ne permettent pas une analyse chimique précise du milieu. Dans ce cas, les techniques optiques, et plus précisément celles rattachées à la spectroscopie, offrent de nombreux avantages :

- Rapide
- Non invasive
- Sans consommable
- Multiparamètres

Différents types de spectroscopie existent telles que la spectroscopie UV-VIS, NIR ou encore RAMAN. Chacune des techniques sera présentée fonction de ses avantages et inconvénients. Par ailleurs, ces techniques étant des mesures optiques dites indirectes, l'exploitation et la modélisation des données (chimométrie) s'avère aussi être une clé importante. Celle-ci sera aussi abordée.

---

### ***Suivi de l'immunogénicité au cours des études précliniques et cliniques***

---

**Jean-Paul FRÈCHE** - Eurofins

L'administration de nouveaux composés dit biologiques, comme les anticorps, les protéines ou les peptides, entraîne parfois des réponses immunitaires chez l'animal ou le patient qui vont déclencher la production d'anticorps (Anti-Drug Antibodies) contre ces composés. L'apparition d'ADA dans les échantillons d'études cliniques n'est pas souhaitable car ceci est un frein pour le développement de ces biologiques. En effet, ils peuvent avoir de nombreux impacts tel que des changements de pharmacocinétique du produit, un blocage de son activité pharmacologique (ADA neutralisant) et peuvent également être corrélés à certains effets indésirables du traitement.

La mise au point et la validation de méthodes de détection des ADA seront donc un point crucial pour le développement de nouvelles molécules thérapeutiques. Leurs utilisations au cours des études précliniques (lors des administrations répétées) et cliniques permettra d'identifier un problème d'immunogénicité et d'analyser son impact.

Au cours de cette présentation nous aborderons plus particulièrement la validation des méthodes de détection des ADA dans les échantillons biologiques.

Cette approche est basée sur les guidances EMA et le drafts FDA et se divise en trois étapes principales qui sont :

- Le test de screening
- Le test de confirmation
- Le test de neutralisation

Ces trois étapes qui sont des méthodes qualitatives ou semi-quantitatives doivent être validées suivant une approche statistique basée sur l'analyse d'échantillons naïfs.

L'obtention de contrôles positifs et négatifs sera également abordé ainsi que l'importance du choix de ces contrôles pour permettre un suivi adapté à l'immunogénicité de chaque biologique au cours de son développement chez l'animal et chez l'homme.

EMA 2007: « Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic » EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006  
EMA 2012: « Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use » EMEA/CHMP/BMWP/86289/2010  
FDA 2016: « Guideline for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic protein product: Draft guidance »  
« Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. », G. Shankar et al. The AAPS Journal 2008.

**Eric CALVOSA** - Sanofi Pasteur et **Fanny MOÏNI** - The Cosmo Company

Le suivi et le pilotage des bioprocédés dans le domaine de la culture cellulaire, productions virales et de protéines recombinantes est un enjeu majeur dans la maîtrise des bioprocédés.

Dans le cadre d'une collaboration entre 5 partenaires (3 industriels ; le CNRS et la société The CoSMo Company) sous l'égide de Lyon Biopole, l'équipe du projet CellPAT a développé des outils de suivi en utilisant dans un premier temps la technologie Raman.

Cette technologie a permis de développer le suivi en ligne dans les bioréacteurs sur des cellules CHO, HeLa et cellules d'insecte pour le suivi du glucose, lactate, glutamate, glutamine, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, viabilité et concentration cellulaire ainsi que le produit d'intérêt (Ac...). Cet outil a également été utilisé comme prédictif d'incident et anticipation par la mise en place de méthode MSPC.

Dans un deuxième temps, une modélisation de 3 systèmes cellulaires avec la production de virus et de protéines recombinantes a été développée. Les principaux phénomènes régissant les mécanismes cellulaires pour la production ont été traduits en équations et mis en application par un logiciel appelé COMPAT. Cet outil permet, après introduction de quelques données classiques (3 à 10 essais) de croissance de cellules et/ou de production, de prédire le comportement du procédé testé.

Ainsi, en un temps record (environ 1 h) et sans manipulation, les points optimums de production peuvent être définis. La conférence sera axée sur une démonstration de la puissance du logiciel qui permet d'accélérer très fortement les phases de recherche et diminuer drastiquement les coûts. Avec cette nouvelle méthodologie et le logiciel COMPAT développé par The CoSMo Company, nous sommes à un tournant fort dans le domaine du suivi et développement des procédés.



## *Résumés des posters*

POSTER #1 - SESSION 1

---

### **Characterization and Performance of the Allegro™ STR 200 Single-Use Stirred Tank Bioreactor**

**Renaud BALSSE** - Pall France

*Camille Segarra, Byron Rees, John Thompson, Bojan Isailovic; Pall Corporation, 5 Harbourgate Business Park, Southampton Road, Portsmouth, PO6 4BQ, UK*

Currently, stirred tank reactors (STR) represent the gold standard for the large scale growth of suspension cell lines. Culture performance is strongly influenced by the efficiency of mixing, as measured by the mass transfer coefficient and mixing time. The success of traditional stainless steel or glass STR systems lies in their impeller driven agitation that efficiently mixes large volumes of culture fluid. However, the transition from stainless and glass STR vessels to single use STR systems still remains a challenge, particularly in terms of replicating efficient mixing. Many single use STRs use magnetically coupled driving mechanism to eliminate the risks of biocontainer leaks from rotating mechanical seals. While this design mitigates the risks of compromising sterility, insufficient magnet strength limits the power that can be transmitted to the culture fluid, and often results in poor mixing and mass transfer performance.

The Allegro STR 200 single-use stirred tank bioreactor is characterized by excellent mixing performance thanks to a direct drive agitation mechanism coupled with a large bottom-mounted impeller, a square shaped biocontainer with natural baffling effects, as well as integrated baffles.

Those unique features allow for:

- A wide range of power input per unit volume of fluid
- Mixing times below 10 seconds
- Oxygen transfer rate (kLa) as high as 33h<sup>-1</sup> using a ring sparger and air
- Efficient CO<sub>2</sub> stripping
- Precise and homogenous temperature control

## Microalgae for Biomanufacturing of High Added-Value Molecules

Ghislaine TISSOT-LÉCUELLE - Alganelle

*Karen Loizeau and Ghislaine Tissot-Lécuelle*

Alganelle is an innovative startup in biotechnology specialized in the development and the production of high added-value molecules from optimized microalgae, used as cell factories. In order to meet specific requirements of quality and safety of cosmetic and pharmaceutical industries, we have chosen to develop and produce our biopolymers in microalgae because of their exceptional properties.

These microorganisms are able to synthesize a wide array of natural and high added-value compounds (antioxidant pigments, polysaccharides ...) with various biotechnological applications (cosmetics, pharmaceuticals, food and feed supplements). Microalgae exhibit a rapid growth, an ease of scale-up and minimal nutritional requirements through photosynthesis. Moreover, the microalgae used by Alganelle have no infectious agent to humans (no virus or bacterial toxins). Additional benefits include the ability to secrete produced biopolymers.

Based on our own technology and knowhow in metabolic engineering, we have developed specific genetic tools for the expression of several transgenes in the same microalgae strains and for increasing the level of recombinant proteins accumulation. Alganelle is currently developing the production of high added-value molecules (as hyaluronic acid...) or green building blocks. Our company will provide, for pharmaceutical and cosmetic industries, safe ingredients with very high quality, derived from environmentally sustainable processes and adapted to targeted applications and markets.

In the frame of feasibility and/or co-development studies, Alganelle offers also, to private companies or public laboratories, the opportunity to use its high-potential and alternative platform based on microalgae in order to customize the bioproduction (yield, functionality) of their molecules (complex recombinant proteins, metabolites).

## Expression en système acellulaire de germe de blé : une solution pour la production de protéines membranaires et/ou toxiques fonctionnelles

Aurélie BADILLO - RD-Biotech

*Aurélie Badillo, Jean-Luc Schlick, Jean-François Musard et Philippe Dulieu*

La disponibilité de protéines purifiées est indispensable dans tous les domaines de la Santé, depuis le développement de tests de diagnostic clinique jusqu'aux développements thérapeutiques. Malgré les nombreux systèmes d'expression disponibles, la synthèse de protéines recombinantes se heurte très souvent aux difficultés rencontrées pour les exprimer, les purifier et préserver leur activité biologique, en particulier dans le cas des protéines membranaires. En effet, ces dernières sont très souvent toxiques pour les cellules et nécessitent d'être solubilisées à partir de la membrane ; étape cruciale pour maintenir la structure et la fonctionnalité de la protéine. Dans ce contexte, RD-Biotech a développé un important savoir-faire dans l'expression des protéines recombinantes dans différents systèmes d'expression :

Production en système procaryote chez E. coli, production en cellules de mammifères : CHO ou HEK (transfections stables ou transitoires), et plus récemment la production en système acellulaire de germe de blé (Wheat Germ Extract, WGE). Ce système d'expression eucaryote in vitro permet l'incorporation d'additifs et d'agents solubilisants pour créer un environnement favorable à la synthèse des protéines.

L'utilisation du système d'expression acellulaire de germe de blé a permis la synthèse de protéines recombinantes difficiles à produire dans les systèmes cellulaires classiques (i.e ; protéines toxiques, membranaires...). En effet, des GPCRs-like et protéines membranaires virales ont été obtenus directement sous forme soluble dans des quantités de l'ordre du milligramme, grâce à l'ajout de détergents pendant la synthèse in vitro. L'obtention de ces protéines en quantités suffisantes a donc permis leur analyse biochimique et structurale. De même, l'utilisation comme antigène d'une protéine GPCR-like produite en système acellulaire, a permis la production d'anticorps monoclonaux spécifiques et hautement affins. La possibilité de produire en quantités suffisantes des protéines toxiques et/ou membranaires purifiées sous forme solubilisée en présence de détergents, ouvre la voie très recherchée aux études biochimiques structurales et fonctionnelles in vitro pour des protéines particulièrement compliquées à produire et purifier.

POSTER #14 - SESSION 1

---

## Chromosomal expression as an antibiotic-free alternative to plasmid expression

**Stéphanie PENAUD** - BGene Genetics

*Alexia Chandor-Proust, Tiphaine Convert and Caroline Ranquet*

With their remarkable metabolic and functional diversity, microorganisms (and more specifically bacteria) are the most promising tools for synthetic biology, in other words the "design of organisms that are endowed with new features" as it is possible to harness their properties. The bioproduction of high-value-added products relies on the process of industrial fermentation using renewable resources (biomass, cellulose...) as raw materials. In the context of a world economy where reduction in fossil resources and pollution are major issues, engineering of microorganisms brings some answers to such global challenges of our societies.

BGene Genetics technology and know-how are offered to all bioproduction sectors as research service agreements for the development and/or optimization of specialized microorganisms thanks to several genetic engineering tools we master. Such tools allow BGene to remain at the forefront in the field of microorganism engineering by prompt and neat working. Production of tailored bacterial strains for many applications such as expression of recombinant proteins, biosensors or production of new molecules requires several successive steps of genomic engineering which are thereafter selected by antibiotic resistance. Most modifications leave traces, also called "scars", on the chromosome. Antibiotic resistance and scars prevent further modifications or make the genome unstable.

The main asset of BGene is our ability to produce "scarless", "antibiotic free" and prompt genetic modifications in any genotype of E. coli, thanks to efficient proprietary genetic tools.

In order to get rid of antibiotic resistance genes on plasmids and thus to decrease the metabolic burden of plasmid expression, we integrated a fluorescent protein in two chromosomal targets in a single copy under the control of T7 promoter and compared the expression levels of the protein at different times.

The results show that the chromosomal locus impacts the expression level, and that chromosomal integration offers an interesting alternative to plasmid expression even with a single copy of the gene.

## Intérêt de la SM pour la détection des allergènes dans les matières premières et les produits transformés : un exemple sur le blé

Colette LARRÉ - INRA

Roberta Lupi, Hélène Rogniaux, Sandra Denery, Colette Larré

Le blé est une part importante de l'alimentation quotidienne de millions de personnes. Cependant, pour un certain nombre d'entre elles, cet aliment peut entraîner des réactions d'allergie. L'allergie alimentaire est considérée comme un problème de santé majeur dans les pays développés. De plus les produits à base de blé sont consommés après des procédés de transformation (cuisson, séchage..) qui vont impacter le potentiel allergénique des produits dérivés. Il est donc essentiel de développer des méthodes analytiques capables de détecter et de quantifier avec une bonne sensibilité et avec fiabilité des allergènes spécifiques dans les matrices alimentaires complexes. Cette méthode permet également de suivre les peptides formés au cours de la digestion et susceptibles de déclencher une réaction allergique.

Le blé contient de nombreux allergènes qu'on retrouve dans les fractions solubles dans l'eau (A/G) et insoluble (gliadines). Du point de vue de l'allergénicité, nous avons montré par l'utilisation des sérums de patients allergiques que les cultivars anciens étaient moins reconnus que les variétés cultivées (1, 2).

Une approche ciblée par spectrométrie de masse (MRM) pour comparer l'abondance relative des allergènes majeurs de la fraction salino-soluble du blé a été développées (3). Notre étude met en évidence des différences de teneur importante notamment pour les inhibiteurs d'alpha amylase ce qui confirme des études fonctionnelles antérieures.

Une approche de peptidomique a été menée sur les gliadines natives et modifiées. De nombreux peptides ont été identifiés après hydrolyse par des enzymes du tractus gastro-intestinal. Un certain nombre entre eux porte des épitopes reconnus par des sérums de patients. En fonction de la nature des gliadines la composition peptidique diffère et ainsi que leur capacité à être reconnue par des anticorps (IgE).

Ces nouvelles stratégies améliorent les connaissances sur les allergènes contenus dans les géotypes de blé. Elles offrent de nouvelles perspectives : en terme d'amélioration des plantes (aide à la production de blés hypoallergéniques, (4) et aussi pour la sécurité alimentaire.

1:Lupi R et al JCS 60 :1, 2014, 179-186

2:Lupi R et al J of Proteomics, 80:27, 2013, 281-291

3:Rogniaux H et al. Proteomics, 15 :10, 2015, 1736-45

4:Altenbach S.B et al. JAF, 63:42, 2015, 9323-9332

## Process Integration and Economics of Continuous Downstream Processing

Yasmine ZOUICHA - Pall Life Sciences

Engin Ayturk, Ph.D. and Rene Gantier, Ph.D.; Pall Life Sciences - BioPharm Applications R&D 20 Walkup Drive, Westborough, MA 01581 USA

As an important addition to the process development tool-box for platform process evaluation, Cadence™ Inline Concentrators (ILC), which utilize single-pass TFF technology1-3, are crucial enablers

of integrated, streamlined and continuous bioprocessing initiatives<sup>4</sup>. ILC technology can remove constraints in existing facilities and increase the flexibility of manufacturing capabilities by increasing productivity and facilitating further use of disposables; ILC integration shortens the time for process development, implementation and scale-up. With reduced capital expenditure and facility footprint, ILC implementation could be a key determinant for successful technology deployment in competitive landscapes or at emerging markets to speed-up time to market.

---

## POSTER #7 - SESSION 2

### High Throughput Purification Scaling Up Study of Polyclonal Antibody Using MEP HyperCel™ Chromatography Sorbent

Catherine ALLIOUX - Pall Life Sciences

*Naziha Barbouche, Corinne Bruand, Sophie Dupré, Christine Lascor, Nathalie Miraglio & Hervé Ginisty – GTP Technology, 52 L'Occitane, Bâtiment Gould, 31170 Labège, France*

*Contributors: Catherine Allieux & Jean-Pierre Lefèvre – Pall Life Sciences, 48 avenue des Genottes, 95800 Cergy-Saint-Christophe, France*

This study, conducted by GTP Technology, describes the development of a non Protein A purification step. After the screening of 4 chroma - tography sorbents from different suppliers, the study shows the scaling-up of MEP HyperCel sorbent, from screening to process development prior to clinical phase-I transfer. The goal of this step is to achieve a 95% purity and less than 5% pAb aggregates.

---

## POSTER #12 - SESSION 2

### On-Bead Antibody Conjugation using High Capacity Magnetic Protein A and Magnetic Protein G beads

Mourad FERHAT - Promega France

*Mourad FERHAT, Nidhi Nath, Richard Somberg, Becky Godat, Hélène Benink, Denise Garvin, Zhi-Jie Jey Cheng, Cesear Corona and Marjeta Urh*

Recombinant proteins and antibodies are key components in therapeutics, diagnostics, clinical studies and biological research. These applications require access to large numbers of highly purified proteins and antibodies to screen for desirable properties. To address this challenge we developed a magnetic platform as a simple, robust and reproducible method to purify proteins and antibodies from a large panel of samples (1-96) of small to medium volume (50µl-50ml) and with a high antibody capacity of ~ 25 mg/ml. A key element of the magnetic platform is the use of macroporous, cellulose-based magnetic beads offering high capacity, low non-specific binding, and excellent magnetic response for manual or automated handling. We highlight the advantages of the magnetic platform using multiple examples. We present a purification method amenable to high throughput to purify antibody-drug conjugates (ADC). On-bead conjugation will enable researchers from the public or private sector to screen a large panel for identification of lead ADC candidates. On-bead antibody conjugation offers a convenient tool to optimize linkers, drugs and drug loading density. That approach was used with success on Trastuzumab (anti HER2 antibodies). Antibodies purified and conjugated using Magne™ Protein A beads and Magne™ Protein G beads are suitable for downstream applications like ADCC and cell internalization studies.

## Réduction de la réponse allergique par des interactions allergène-polyphénols

Colette LARRÉ - INRA

PEROT Maxime, LUPI Roberta, GUYOT Sylvain, DELAYRE-ORTHEZ Carine, GADONNA-WIDEHEM Pascale, THEBAUDIN Jean-Yves, BODINIER Marie, LARRÉ Colette

L'allergie au blé est une maladie qui a vu sa prévalence augmentée depuis ces dernières années. Actuellement, le seul traitement existant est basé sur une alimentation sans blé et aucune stratégie préventive n'a été reportée. Les polyphénols sont connus pour leur bénéfice sur la santé comme leur pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire. Les composés phénoliques sont également connus pour être susceptibles d'interagir avec des protéines par des liaisons covalentes ou non. Certains d'entre eux sont capables d'interagir avec les protéines du gluten (gliadines et glutenines) incluant les allergènes majeurs du blé. Dans cette étude, nous avons sélectionné différentes sources de polyphénols pour leur capacité à interagir avec des gliadines, à masquer leurs épitopes et in fine impacter la phase effectrice de la réaction allergique.

Les polyphénols ont été purifiés à partir de 4 extraits de plantes : extrait de feuille d'artichaut, canneberge, pomme et feuille de thé vert et ont été caractérisés par spectrométrie de masse. Ces derniers ont été mélangés à différents ratios avec des gliadines natives ou hydrolysées par la pepsine à pH acide afin de mimer les conditions gastriques. Les complexes formés par ces interactions ont été analysés par HPLC et électrophorèses. L'impact de ces interactions sur la reconnaissance des épitopes par la liaison d'anticorps de type IgG et IgE anti-gliadines a été analysé par Dotblot. Enfin l'effet de ces complexes sur la réaction allergique a été évalué de manière in vitro dans un modèle mimant la phase de réaction allergique avec les RBL-2H3.

L'analyse par spectrométrie de masse des polyphénols purifiés provenant de chaque extrait montre une composition hétérogène. Tous les polyphénols purifiés ont été en mesure d'interagir avec les gliadines natives avec une efficacité différente, se traduisant par la formation de complexes insolubles. L'extrait le plus efficace est l'extrait de canneberge contenant des procyanidines de type A. En effet, cet extrait est capable d'interagir avec des gliadines natives ou hydrolysées et a permis de mettre en évidence une diminution de liaisons d'IgG et d'IgE anti-gliadines. Les complexes gliadines-polyphénols ont également montré qu'ils étaient capables d'affecter la dégranulation des cellules dans le modèle RBL.

## TENEBRIO MOLITOR PROTEIN: effect of thermo-mechanical processing

Samir MEZDOUR - AgroParisTech

Christiane AZAGOH, Fabrice DUCEPT and Samir MEZDOUR  
UMR 1145 GENIAL, AgroParisTech, Inra, Université Paris-Saclay, 91300 Massy, France

In a context of resource scarcity, population growth, environment destruction and food supply dependency, new solutions to produce food resources need to be explored.

FAO points out that insects could be an interesting source of proteins that can help decrease the production costs compared to classical animal proteins and help feeding the world while improving sustainability. However, the development of production and use of insect-based ingredient for the

food and feed industry is faced with numerous problems. Thus, ongoing research projects across Europe will notably explore the insects for underexploited waste streams, and for local supply of protein rich materials, as the industry highly relies on importations of products that contribute to natural resources depletion. Such solutions, however, need to be considered with regard to their social acceptance, environmental sustainability, economic profitability and technological feasibility.

The proteins properties from insects in relation with food technology have not very known even less the impact of the process on these proteins. The aim of this work is to characterize the physico-chemical and functional properties of proteins from *Tenebrio molitor* and study the impact of process on these properties.

To do that, the proteins soluble from larvae meal obtained by a thermo-mechanical process at pilot scale and from larvae were extracted by extraction alkaline. Then, they were studied for their physico-chemical and functional properties, including solubility, surface charge, surface tension, and, foaming properties.

The solubility was studied under a selected range of pH and ionic strengths and temperatures 25 and 45°C. That permitted to study the influence of these factors on the solubility and to determine the isoelectric pH of proteins which was around 4 and 5 for larvae and larvae meal respectively. The study of surface charge by zetameter showed the soluble proteins from larvae had a surface higher than that of larvae meal at pH 10 that have explained the proteins larvae had better solubility than that of larvae meal. The investigation by a drop tensiometer of surface tension depending on the concentration has permitted to show that the surface tension of proteins of larvae proteins was superior to that of larvae meal proteins whatever the concentration. The proteins soluble from the both samples had a good foaming capacity and the foam stability but the larvae proteins had better foaming properties than larvae meal proteins. The relationship between physico-chemical and functional properties was also studied.

These results showed that the thermo-mechanical process can influence the functional properties of the proteins.

### POSTER #3 - SESSION 3

---

## **Pall ForteBio LLC-Cygnus Anti-CHO HCP Detection Kit for Fast and Easy Detection of Residual CHO Host Cell Proteins on Octet Systems**

**Attila ARANYOS** - Pall Life Sciences

*Weilei Ma<sup>1\*</sup>, Jing Wei<sup>1</sup>, Darick Dayne<sup>1</sup>, Renee Tobias<sup>1</sup>, Linda Jun<sup>1</sup>, Ling Zhang<sup>1</sup>, Bettina Heidecker<sup>1</sup>, Tim Barnabei<sup>1</sup>, Sriram Kumaraswamy<sup>1</sup>, Robert Wicke<sup>1</sup>, Ken Hoffman<sup>2</sup>, and Theresa Harper<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Pall ForteBio LLC, 1360 Willow Road, Suite 201, Menlo Park, CA 94025 [www.fortebio.com](http://www.fortebio.com)*

<sup>2</sup>*Cygnus Technologies, 4332 Southport Supply Rd., SE, Southport, NC 28461 [www.cygnustechnologies.com](http://www.cygnustechnologies.com)  
Sophie Leclère-Bienfait, Caroline Baudoin, Sébastien Debrock, Iann Rancé, Stéphanie Brédif, Hélène Talbot*

Pall ForteBio LLC has teamed up with Cygnus Technologies to jointly develop an Anti-CHO HCP Detection Kit for quantitation of residual host cell proteins. While Pall ForteBio LLC Octet® systems are known industry-wide for easy and rapid high-throughput protein analysis, Cygnus 3G HCP ELISA kits are known for their broad HCP recognition and excellent sensitivity. The Pall ForteBio LLC-Cygnus Anti-CHO HCP assay kits bring scientists the best of both worlds. Assay performance.

## Prédiction in silico de l'allergénicité des protéines

Pierre ROUGÉ - Université de Toulouse

Annick Barre, Aleksandra Delplanque, Mathias Simplicien, Stéphanie Caze-Subra, Hervé Benoist, **Pierre Rougé**  
UMR 152 Pharma-Dev, Université de Toulouse, IRD, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 31062 Toulouse cedex 09, France

Les allergènes des plantes appartiennent à quelques grandes familles de protéines structurellement conservées: prolamines, cupines, LTP, TLP, Bet v 1- like, enzymes.... En raison de cette ubiquité et de cette conservation structurale, la recherche des identités globales (>35% d'identité sur une fenêtre glissante de 80 acides aminés) et locales (100% d'identité sur une fenêtre glissante de 8 acides aminés) que les séquences protéiques partagent avec des allergènes avérés, offre un moyen rapide de prédire l'allergénicité potentielle de ces protéines. Plusieurs banques de séquences d'allergènes peuvent être utilisées pour cette recherche: Allergen OnLine (FARRP), SDAP, AllergMatch, etc. Cette approche in silico a des limites que la modélisation moléculaire permet d'améliorer. Cette complémentarité entre les deux approches est illustrée par quelques exemples: une acétolactate synthase et une lipase. Pour ces deux enzymes, la recherche des identités globales par des alignements de séquences reste négative, mais on observe par contre des identités locales avec des allergènes avérés, qui posent le problème d'une allergénicité potentielle pour les deux enzymes. Une analyse structurale de ces deux enzymes permet de lever les doutes; elle montre que les séquences d'acides aminés concernées sont trop peu étendues ou/et trop peu exposées sur la surface moléculaire des deux enzymes pour jouer un rôle d'épitope reconnaissable par les IgE correspondantes et donc, développer une allergénicité potentielle. Les deux cas de figure évoqués dans ce travail sont assez fréquemment rencontrés Ils pourraient bénéficier d'une approche prédictive structurale, qui semble mieux adaptée que la comparaison des séquences pour apprécier le degré d'exposition (épitopes ?) des identités détectées avec des allergènes avérés.

## A molecular and functional analysis of allergens for improving the evaluation of allergenicity in GMP-derived food

Pierre ROUGÉ - Université de Toulouse

UMR 152 Pharma-Dev, Université de Toulouse, IRD, Faculté de Pharmacie, 31062 Toulouse cedex 09, France

Actually, the weight-of-evidence approach is routinely used for prediction of allergic risks of GMP (Genetically Modified Plant)-derived food. It is based on the factors associated with the allergenic propensity of the expressed protein(s). These factors include 1) the source of the expressed protein(s), 2) the amount of protein(s) in the edible part of the GMP, 3) the wide-spread and local homologies they share with known allergens, 4) their resistance to heat denaturation (cooking), and to proteolysis in in vitro simulated digestion tests (SGF for gastric proteases, and SIF for intestinal proteases). Additionally, depending on the inherent allergenicity of the GMP (soya), possible changes in the intrinsic allergenicity of the GMP need to be estimated, as a consequence of the expression of transgenic protein(s). Both western blots and ELISA techniques using IgE-containing sera from allergic patients, are usually performed to quantify the changes in intrinsic allergenicity of the GMP. However,



owing to difficulties with the calibration and standardization of Human sera, alternative approaches based on proteomics have been developed. They consist of the quantification by mass spectrometry of the allergens previously separated by 2D-PAGE of the GMP protein extract. With the aim of improving the evaluation of the intrinsic allergenicity of GMP, together with the possible changes as a result of their genetic modification, a structural and functional analysis of the main allergens has been performed to define the more relevant allergens that require to be investigated in 2D-PAGE/MS (Mass Spectrometry) experiments. Most of the allergens responsible for the intrinsic allergenicity of GMP-derived food exhibit a rather good resistance to heat denaturation and in vitro pepsin proteolysis, except for profilins and PR-10 Bet v 1-like proteins, which consist of heat sensitive allergens inactivated during cooking. In addition, both of these proteins are well conserved. Obviously, the use for evaluation of changes in the allergenicity of GMP as a result of their genetic modification of all panallergens as markers should be avoided. Allergens corresponding to seed storage proteins e.g. vicilin, legumin, 2S albumin, and lectin from soybean, together with 2S albumin and legumin from oilseed rape, vicilin from cottonseed, exhibit most of the properties (structural stability, moderate degree of conservation, good resistance to heat denaturation and digestive proteolysis) required for markers suitable for evaluation of possible changes of their intrinsic allergenicity associated with the genetic modification.

POSTER #6 - SESSION 3

## Prédiction in silico des peptides immunotoxiques par docking moléculaire

Pierre ROUGÉ - Université de Toulouse

*Annick Barre, Aleksandra Delplanque, Mathias Simplicien, Hervé Benoist, Pierre Rougé  
UMR 152 Pharma-Dev, Université de Toulouse, IRD, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 31062 Toulouse cedex 09, France*

Les peptides immunotoxiques issus de la protéolyse digestive des protéines du gluten (blé, triticale, avoine, seigle), doivent être bannis du régime alimentaire des personnes souffrant de maladie cœliaque, sous peine d'occasionner des lésions irréversibles de l'épithélium intestinal et de compromettre l'absorption des aliments. Ces peptides sont reconnus par les malades porteurs des groupes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Ils correspondent à des nona/decapeptides généralement riches en Pro et en Gln/Glu. L'éviction des protéines susceptibles de les générer du régime alimentaire des malades est nécessaire pour enrayer l'évolution de la maladie cœliaque. La production de protéines alimentaires nécessite donc de s'assurer de l'absence de caractère immunotoxique éventuel, afin d'empêcher l'évolution de la maladie chez les sujets atteints. Il existe des méthodes immunochimiques de détection des peptides immunotoxiques mais elles restent délicates à mettre en œuvre. À côté de ces méthodes expérimentales, des méthodes prédictives basées sur la comparaison des séquences des protéines alimentaires avec celles du gluten, permettent d'identifier des peptides immunotoxiques dans la séquence des protéines d'intérêt. Le site AllergenOnline de la FARRP (Food Allergy Research and Resource Program), de l'Université Lincoln du Nebraska, permet d'effectuer cette recherche d'identités. Afin d'améliorer cette prédiction, nous avons testé une autre approche prédictive, basée sur l'ancrage (docking) moléculaire des peptides dans la corbeille des antigènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Les résultats préliminaires montrent que le docking des 26 peptides identifiés comme immunotoxiques, dans la corbeille des antigènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, s'effectue correctement pour 25 d'entre eux. L'ancrage est optimal pour 21 peptides HLA-DQ2 (17) et HLA-DQ8 (4), et correct seulement pour 4 autres peptides HLA-DQ2. Seul, le peptide PSQQQSPF ne s'ancre pas dans la corbeille du HLA-DQ2. Des essais réalisés avec plusieurs peptides non immunotoxiques, n'ont montré aucun ancrage optimal de ces peptides au niveau de la corbeille des antigènes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

## **Affinity measurement of antibodies in allergy diagnosis**

**Nathalie VOLLMER** - HORIBA Scientific

*Nathalie Vollmer, Karen Mercier, Chiraz Frydman and Hélène Chardin*

The biological diagnosis of type I hypersensitivity reactions is based on the quantification of specific IgEs. However, the IgE titer is not always strongly related to the clinical symptoms or predictive of the evolution of the disease. Instead, the specificity and affinity of antibodies of other isotypes may give additional information about the allergic status of the patient. We developed a method, based on surface Plasmon resonance imaging, detecting simultaneously the complex antibody response to various milk allergens, on only one sensorchip, and measuring the avidity of the antibodies directed to each allergen.

# Parcours des intervenants et des membres des comités

## **Martine CÉRUTTI**

PhD, directrice de recherche au CNRS

Diplôme de virologie générale de l'institut Pasteur, Paris

Biochimiste et virologue de formation, mes travaux de recherche ont été principalement focalisés sur la virologie des insectes : Doctorat de 3ème cycle et Doctorat d'état à l'Université de Rouen sur «*L'étude de la structure de l'iridovirus de type 6 et de ses interactions avec différents systèmes cellulaires*». J'ai été recrutée au CNRS en 1982. De 1988-2006, j'ai été responsable de l'équipe «Biologie Cellulaire et Moléculaire» (INRA-CNRS-Université de Montpellier 2) à la Station de Pathologie Comparée de Saint Christol Lès Alès avec pour axe de recherche principal «*L'étude de la réplication du baculovirus d'Autographa californica et son utilisation en biotechnologie*». Depuis 2007 je suis la directrice de l'unité CNRS "Baculovirus and Thérapie" (UPS3044).

Expertise: Virologie, culture cellules d'insectes, biologie moléculaire, système d'expression Baculovirus-cellules d'insectes, production de protéines recombinantes, glycosylation des protéines, ingénierie des anticorps, anticorps bispécifiques, production de VLP (Virus-like-particles).

### *L'unité Baculovirus et Thérapie*

En parallèle de travaux fondamentaux (Interactions virus-cellules, évolution de la N-glycosylation chez les animaux, relation structure/fonction des anticorps) notre laboratoire a développé des outils originaux et innovants dans le domaine de la production de protéines recombinantes, protéines ou assemblages complexes de protéines, avec pour objectif la production de molécules à usage thérapeutique. Au cours de ces dernières années, nos travaux ont été essentiellement orientés vers la production d'anticorps et de molécules dérivées d'anticorps. L'unité fait partie du LabEx MablImprove, «*De meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés*».

Au-delà de l'évolution de la technologie, nous nous intéressons également au potentiel de glycosylation des lignées cellulaires de lépidoptères. La conception de nouveaux baculovirus co-exprimant par exemple des glycosyltransférases issues de mammifères nous permet aujourd'hui de produire des protéines recombinantes équipées de motifs glycaniques humains.

### *Interaction avec les entreprises*

L'unité a développé de très nombreuses collaborations de recherche avec les entreprises et participé à la création de plusieurs start-up, Protéine Performance, Agate Bioservices, NanoMedSyn, Caminnov, Ecdysis Pharma.

## **Fabien CHAUCHARD**

Mr Chauchard a étudié la science des matériaux à l'école d'ingénieur Polytech Montpellier. Il a ensuite travaillé en tant qu'ingénieur à l'amélioration des machines de production pour MatraBAe (aéronautique) et Applied material (industrie des semi-conducteurs). Il reprend par la suite une thèse afin de se spécialiser dans la spectroscopie et l'analyse de données appliquée aux produits biologiques. Grâce à un partenariat avec GSK, il crée en 2009 avec Mlle ROUSSEL l'entreprise INDATECH spécialisée dans l'utilisation avancée des techniques optiques (Raman et proche-infra rouge) pour le suivi et le contrôle de produits solides et liquides issus de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.

## **Denis CHÉREAU**

Denis Chéreau est titulaire d'un doctorat en microbiologie obtenu à l'INRA de Dijon en 1986, dans la station de génie microbiologique de messieurs H. Blachère et A. Durand, sur la production de protéines d'organismes unicellulaires par fermentation en milieu solide. Il a participé à la création de la société Lyven spécialisée dans la production et la commercialisation de préparations enzymatiques obtenues par fermentation en milieu solide et destinées entre autres aux marchés des jus de fruits, de la panification et à l'alimentation animale. Il a ensuite travaillé dans le secteur de l'amidonnerie comme directeur technique en France et aux USA et à assurer une fonction de direction d'usine pendant 9 ans dans 2 unités du groupe Tereos Syral en Picardie et en Alsace. Il est actuellement chef du projet IMPROVE qui vise à créer une plateforme mutualisée d'innovation destinée à la valorisation des protéines végétales. Cette plateforme est portée par 13 partenaires industriels académiques et financiers, elle devrait débiter ses activités de recherche fin 2013 à Amiens.

## **Stéphane CORNEN**

Stéphane CORNEN est titulaire d'un Mastère en Chimie Fine de l'Université de Bretagne Occidentale (Brest). En 1996, il rejoint Rhône-Poulenc Rorer au Centre de Recherche de Vitry-Alfortville (Val-de-Marne), en tant que Chercheur dans le laboratoire d'Analyses de Traces Organiques et Inorganiques. En 2000, peu après la fusion avec Hoechst Marion Roussel pour devenir Aventis, il prend la responsabilité, au sein du département des Sciences Analytiques, de l'unité "Early Characterization & Traces Analysis" en charge de l'évaluation physico-chimique de candidats «pré-cliniques», principalement des Nouvelles Entités Chimiques (NCE) mais également Oligonucléotides et dérivés de l'Héparine. En 2005, Aventis intègre Sanofi, et dans la nouvelle plateforme R&D en charge des «Biothérapeutiques», il devient responsable du service de Caractérisation & Développement des Méthodes Analytiques Biochimiques pour les projets en études cliniques de Phase I à Phase III. Dans ce rôle, il contribue au développement CMC de plusieurs Anticorps Monoclonaux, formats bispécifiques,

protéines de fusions et Immunoconjugués (ADC ou Antibody-Drug conjugates). Depuis début juillet 2016, il a pris la responsabilité de l'Unité Pilote BPF du site de Vitry en charge des productions des lots précliniques et cliniques d'anticorps. Il participe à plusieurs groupes de travail à la Pharmacopée Européenne (EDQM), à l'EBE (European Biopharmaceutical Enterprises), pour Abirisk ainsi qu'au BioPhorum Group.

#### **Sandra CORTÈS**

Sandra Cortès est actuellement Directrice scientifique chez Synthélis, société spécialisée dans la production acellulaire de protéines en particulier membranaires au service de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies. Elle est titulaire d'un doctorat en Biologie Structurale et Fonctionnelle obtenu à l'Université de Grenoble pour ses travaux sur le contrôle de la nutrition carbonée des cellules végétales hétérotrophes. Après son doctorat, elle rejoint l'équipe de Pr. James Tabony au Commissariat à l'Energie Atomique pour étudier l'effet des champs électromagnétiques sur l'auto-organisation des microtubules. Elle travaille ensuite dans le domaine des nanotechnologies en mettant au point un format miniaturisé innovant de biopuce, pour la détection spécifique de cellules et d'anticorps. En 2010, elle effectue son dernier post-doctorat dans le laboratoire de Pr. Jean-Luc Lenormand à l'Institut Jean Roget où elle conduit un projet de développement d'une nouvelle approche thérapeutique contre le glioblastome, basée sur la vectorisation d'une protéine membranaire sous format de protéoliposomes. Après ce riche parcours académique à l'interface entre la biologie et les nanotechnologies, elle rejoint la société Synthélis en 2012.

#### **Virginie COURTOIS**

PhD, Responsable d'unité systèmes d'expression procaryotes à Sanofi Pasteur

Virginie Courtois est actuellement responsable d'unité dans le département Recherche de Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile, près de Lyon, en charge du développement de systèmes d'expression pour la production d'antigène vaccinal. Après son doctorat en biologie moléculaire et cellulaire à l'université Claude Bernard de Lyon sur la régulation de l'expression d'un gène primordial pour le développement du cerveau des mammifères, Virginie a ensuite participé au développement d'outils de diagnostic de maladie génétique en collaboration avec l'INSERM, l'Ecole Centrale de Lyon et l'Institut d'Optique d'Orsay. Puis elle a rejoint le secteur du vaccin, tout d'abord dans le département Recherche de Merial, puis dans celui de Sanofi Pasteur où depuis 10 ans elle participe au développement de nouveaux vaccins par la production d'antigènes vaccinaux.

#### **Carine DELAYRE**

Carine Delayre-Orthez est enseignant-chercheur dans le département Sciences de la Nutrition et Santé à LaSalle Beauvais-Esitpa, établissement d'enseignement supérieur et de recherche. Titulaire d'un doctorat en Toxicologie et Pharmacologie de l'Université Louis Pasteur, ses premiers travaux de recherche ont d'abord porté sur l'impact des endotoxines et le rôle du récepteur PPAR $\alpha$  sur l'asthme allergique et sur la régulation de l'inflammation associée. Après un an en tant qu'Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, elle a rejoint LaSalle Beauvais-Esitpa en 2005. Elle y assure des enseignements d'Immunologie et de Pharmacotoxicologie pour des étudiants de niveau L1 à M2. Elle coordonne des projets de recherche académique et industrielle. Ses activités de recherche portent sur l'incidence de l'alimentation et des contaminants alimentaires sur le développement des allergies et plus particulièrement sur la modulation de la réponse immunitaire et de l'homéostasie intestinale par les composés néoformés.

#### **Pascal DHULSTER**

Professeur des Universités IUT A

Cursus universitaire :

- 1976 Diplôme Universitaire de Technologie (DUT) Option Industrie Alimentaire IUT Créteil •1980 Diplôme d'Ingénieur Génie Biologique Université de Technologie de Compiègne (U.T.C.)
- 1981 DEA (UTC), microbiologie, technologie enzymatique, bioconversion
- 1984 Diplôme de Docteur Ingénieur (U.T.C.)
- 1994 Habilitation à Diriger des Recherches en Sciences Naturelles (USTL)

Parcours professionnel :

- 1984-1986: Ingénieur de recherche, UTC- GRADIENT
- 1986-1989: Assistant associé en GIA, IUT A Lille1
- 1989-1995 : Maître de conférences en GIA, IUT A Lille1
- 1995-2011 : Professeur en GIA, IUT A Lille1
- 2008-2013 : Directeur Laboratoire ProBioGEM (EA 1026)

Activités de recherche, programme et encadrement :

L'objectif de ces recherches est de développer, dans le laboratoire, une recherche en bioprocédé basée sur des approches micro-cinétique et macro-cinétique. La micro-cinétique permettra d'étudier le comportement des catalyseurs biologiques (enzymes, bactéries ou cellules) lors de leurs mises en œuvre en bioréacteurs. Cette approche permettra de concevoir de nouveaux bioprocédés et de modéliser les termes de réactions. Dans le cadre de la macro-cinétique on pourra s'intéresser à l'optimisation et à la maîtrise des bioprocédés qui sont toujours fort complexes, même si par moment ils semblent bien simples. Ainsi les concepts d'intensification de procédé amènent-ils à imaginer des couplages d'opérations originaux ou des modes opératoires nouveaux, où les transferts de quantité de mouvement sont associés aux transferts de matière, les bioréactions associées à des techniques séparatives pour améliorer la productivité et la sélectivité. Notre action porte plus spécifiquement sur le couplage de procédés bio catalytiques et à des techniques séparatives à membrane, avec l'objectif de développer une recherche amont sur le concept de couplage de procédés en étudiant spécifiquement : L'amélioration de la

productivité et de la sélectivité d'obtention de peptides à activités ou propriétés physico-chimiques définies par couplage de procédés séparatifs à des bioréacteurs (réacteurs enzymatiques et fermenteurs à membranes). En ce qui concerne le couplage de réacteurs enzymatiques à des techniques séparatives nous cherchons à développer le concept de membrane contacteur en extraction liquide- liquide et d'électro-ultrafiltration à la séparation sélective des peptides. Nous cherchons d'autre part à développer un bioréacteur à membrane pour la production de lipopeptides (surfactine) par *Bacillus subtilis* : Modification qualitative et quantitative de la production de bio molécules par couplage d'une extraction continue à une fermentation à haute densité cellulaire. Ces recherches s'inscrivent dans le champ plus large de la valorisation de sources de protéines alimentaires (cruor porcine, concentré protéique de luzerne) par hydrolyse enzymatique contrôlée en réacteur à membrane : Conception, mise en œuvre, optimisation de procédés d'obtention d'hydrolysats peptidiques parfaitement définis à l'échelle pilote de 100 litres. Mise en évidence de propriétés d'usage des hydrolysats.

Production scientifique et encadrement

- 50 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture, 62 communications orales et par affiches, nationales et internationales.
- Directions et codirections de thèse : 16

### **Jacques DUMAS**

Head of Protein Sciences & Technology / Deputy Head Biologics Research Vitry ,Sanofi - avril 2015 – Aujourd'hui (1 an 8 mois) Vitry sur Seine

Head of Biologics Generation Department (Acting), Sanofi - décembre 2014 – Aujourd'hui (2 ans) Vitry sur Seine

Head of Protein Biotherapeutics I- Key interface contact for the interface Biotherapeutics - DSAR, sanofi-aventis - mars 2012 – Aujourd'hui (4 ans 9 mois) | global

Head of Protein Biotherapeutics I - Global interface between the Biotherapeutics and Drug Safety and Animal Research

Head of Protein Biotherapeutics, sanofi, 2000 – Aujourd'hui (16 ans) Vitry/France

Expression and purification/characterization of recombinant proteins and antibodies, Biologics, for Medicinal Chemistry and Biotherapeutics projects for all kind of uses (screening, crystallography, IHC, PK-PD, in vitro and in vivo studies...)

Head of protein production Vitry, sanofi aventis, 2000 – 2010 (10 ans)

Expression and purification of recombinant proteins and antibodies, Biologics, for Medicinal Chemistry and Biotherapeutics projects for all kind of uses (screening, crystallography, IHC, PK-PD, in vitro and in vivo studies...)

Group Leader in Biotechnology, Hoechst Marion Roussel, 1988 – 2000 (12 ans)

Purification of proteins. From mg scale to several grams. Support to Medicinal Chemistry projects, and development of purification processes for Biologics.

### **Paul FERRARI**

LabHead in Protein Sciences & Technology, Biologics Research France, Sanofi

En 1988, Paul obtient un Doctorat en Biochimie pour son étude du tissu conjonctif et plus particulièrement de la synthèse de l'élastine. Juste après son Doctorat, il travaille pour les Laboratoires Cassenne, sur l'isolement d'un polysaccharide immunostimulant à partir de la paroi bactérienne de *Klebselia pneumoniae*. Pendant la même période, il travaille également sur l'isolement d'un principe actif contre le HIV à partir de plantes.

En 1991, il rejoint la R&D de Roussel Uclaf à Romainville afin de soutenir la production des premiers lots cliniques d'IL2 et IFNg en vue de l'obtention des AMM. L'essentiel de sa mission consiste alors à valider les procédés de purification pour documenter les dossiers d'AMM et IND.

A partir de 1994, ses travaux de recherche s'orientent vers la Biotechnologie et plus précisément la production de protéines recombinantes en tant que cibles thérapeutiques de potentiels nouveaux médicaments. Ces protéines sont alors utilisées pour du screening à haut débit, des approches de rational-design soit par cristallographie soit par RMN ou toutes autres technologies. En parallèle, Paul contribue à la mise en place des procédés de purification de nouveaux biothérapeutiques, deux peptides et une protéine recombinante, en collaboration avec une unité Hoechst Marion Roussel Japon.

Au fil des ans et après plusieurs fusions, il rejoint, en 2004, le centre de recherche Aventis de Vitry. Sa mission reste la même jusqu'en 2006, date à partir de laquelle, la R&D de Sanofi s'oriente vers la génération d'anticorps monoclonaux. Bien que son activité reste en recherche amont, Paul apporte aussi son support aux équipes de développement pour fournir les protéines indispensables aux contrôles qualité, aux dosages pharmacocinétiques ou à la libération de lots commerciaux.

### **Frédéric FRANCIS**

Après des études d'ingénieur agronome, Frédéric FRANCIS a réalisé une thèse de doctorat en Sciences agronomiques et ingénierie biologique sur les relations multitrophiques dans le cadre de la lutte biologique des pucerons. Il débuta sa carrière comme assistant de recherche avant d'être nommé Professeur puis Directeur de l'Unité d'Entomologie fonctionnelle et évolutive de Gembloux Agro-Bio Tech – Université de Liège. Il est également Professeur visiteur à la Chinese Academy of Agricultural Sciences à Pékin et à la Shandong Agricultural University à Taian, en Chine. Il est également l'initiateur de l'Insectarium Jean Leclercq – Hexapoda et le responsable du Conservatoire entomologique de Gembloux (3 millions d'insectes naturalisés).

Les thématiques de recherche développées sont orientées sur la biodiversité afin de comprendre les interactions de

plusieurs groupes d'insectes d'intérêts agronomiques, vétérinaires, ou médicaux entre eux ou avec d'autres éléments de leur environnement (plante-hôte, micro-organismes symbiotiques, auxiliaires entomophages). Les projets de recherche développés se basent sur une diversité d'approches multidisciplinaires telles que la systématique, l'écologie, la physiologie et allant jusqu'au développement d'outils moléculaires de protéomique et de génomique fonctionnels appliqués aux insectes modèles étudiés. Des études fondamentales fonctionnelles afin d'investiguer les relations insectes-microorganismes symbiotiques, les relations insectes vecteurs – virus ainsi que les interactions plantes – insectes dans le cadre des élicitations et réactions de défense végétales sont notamment développées. Sur base des résultats d'approches plus fondamentales de biodiversité, les objectifs des recherches sont de développer des finalités appliquées telles que la proposition de nouveaux moyens de luttés contre les insectes nuisibles en protection des cultures ou d'application à la valorisation de matières dans un concept de développement durable. Enfin, une valorisation particulière de la biodiversité entomologique est l'entomophagie, ou le fait de promouvoir les insectes comme sources alimentaires pour l'homme ou les animaux par des approches multidisciplinaires (études de l'efficacité d'élevage, l'analyse des qualités nutritionnelles, l'étude des facteurs socio-culturels).

#### **Jean-Paul FRÈCHE**

Jean-Paul FRÈCHE a obtenu un Ph.D en Biochimie Pharmacologie à l'université de Pharmacie de Nancy en 1989. Il est actuellement Biological Therapeutics Manager pour Eurofins ADME BIOANALYSES, société experte en DMPK qui intervient dans le développement de médicaments depuis les phases de screening *in vivo* jusqu'à la phase III, avec des méthodes de type ELISA, RIA et LC-MS/MS.

Jean-Paul dirige une unité spécialisée dans les études de pharmacocinétique précliniques et cliniques et d'immunogénicité (ADA, NADA) basée sur des méthodes de type ligand binding assay et bioassay. Au cours de ses 30 ans d'expérience, il a occupé différents postes de direction dans l'industrie pharmaceutique et au sein de CRO. Ces travaux ont fait l'objet de nombreux brevets, communications et publications (40) dans le domaine de l'immunoanalyse.

Jean-Paul FRÈCHE fait partie d'associations comme l'EBF, le WRIB, le GMP et participe à des réunions et des congrès pour la mise en place des guidances internationales sur la validation des méthodes en bioanalyse et sur l'immunogénicité. Il partage régulièrement son expérience en donnant des formations et en réalisant du consulting sur ces domaines.

#### **Olivier GALET**

Ingénieur Agronome, spécialisé en physico-chimie et sciences des aliments, il a rejoint l'industrie laitière en 1994. Durant dix ans, il a développé des procédés industriels d'obtention de protéines laitières pour le compte de coopératives agricoles bretonnes. Parmi les technologies traitées, nous avons par exemple les technologies membranaires pour l'obtention de protéines fonctionnelles pour des produits laitiers frais ou pour l'obtention de protéines nutritionnelles. La fermentation et le séchage ont été des technologies également envisagées pour développer des arômes laitiers ou encore améliorer la valeur d'usage des produits.

Il a, par la suite, mis en place et géré l'équipe R&D oeufs et ovoproduits du groupe Avril, avec des développements technologiques sur des gammes d'ovoproduits liquides, secs et cuits. Avec son équipe, il a développé des spécialités sur les métiers de la pâtisserie, des desserts frais laitiers et des plats cuisinés.

Dans le cadre de ses activités, il a participé à de nombreux projets privés et collaboratifs dans les domaines de la microbiologie, de la nutrition et des fonctionnalités des constituants de l'oeuf et du lait.

Aujourd'hui sa mission au sein de l'innovation du groupe Avril, est de développer des procédés extrapolables d'obtention des nouvelles protéines végétales pour des applications en nutrition humaine et en nutrition animal. Son action s'étend également à la caractérisation analytique et à l'établissement des preuves nutritionnelles et applicatives des produits obtenus.

#### **Manuel GEA**

Manuel Gea is co-founder & CEO Bio-Modeling Systems: The world's first Mechanisms-based Medicine company

He is Chairman of the Independent trans-discipline biotech Think Tank Adebitech, and the co-founder and Chairman of Centrale-Santé, the French Health Think-Tank gathering 2500 members, professional involved in sector innovations and creating value for patients.

Manuel Gea (56 years old) is a serial entrepreneur & business angel developing disruptive innovations (technologies, novel therapies & business models) in the life sciences, IT, digital, healthcare & cosmetics sectors to propose disruptive integrated solutions adapted to each segment..

He spent 30 years creating value in various domains and executive jobs:

- from consumer goods Industry to cosmetics, biotechnology & pharma companies and,
- from business to R&D at Colgate-Palmolive, McKinsey, Boehringer Ingelheim, HemispherX Biopharma, Pherecydes-Pharma, BMSsystems and,
- co-founding or contributing to professional organizations (Leem biotech, Medef, Medicen cluster) and Think-Tanks (Adebitech, Centrale-Santé) to promote disruptive innovation and entrepreneurship.

He is graduated from Ecole Centrale Paris, and has a sociology of organizations degree from Paris IX Dauphine University.

Manuel Gea, is co-founder, CEO & VP R&D IT of BMSsystems, The Mechanisms-Based Medicine Company dedicated to the discovery of cost-effective new therapeutic, diagnostic & preventive solutions.

CADI™ Discovery is, since 2004, the first and only to date operational "Mechanisms-based Medicine" platform, that addresses two of the major life sciences issues:

- the complexity of life's mechanisms with its "Architectural Principle",
- the significant unreliability of scientific and clinical publications through its "Negative Selection Principle".

### **Véronique GOMORD**

Véronique GOMORD, est Co-fondatrice et Directrice scientifique d'ANGANY Genetics. Elle est titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et moléculaire.

Véronique Gomord intègre le CNRS en 1997 comme chargée de recherche après avoir passé deux années comme assistante de recherche dans une compagnie pharmaceutique spécialisée dans l'immunothérapie des allergies.

De 2003 à 2008, elle est membre du Comité National du CNRS.

De 2000 à 2009, elle est responsable d'une équipe de recherche au sein d'une UMR CNRS-Université de Rouen.

Elle bénéficie d'une expérience reconnue au plan international en biologie cellulaire et en biotechnologie végétales comme l'illustrent 52 publications et 14 familles de brevets dans ces domaines.

De 2000 à 2010, elle coordonne 21 programmes de recherche concernant la production de protéines thérapeutiques chez les plantes et, à cette occasion, elle a développé de nombreuses collaborations avec des compagnies pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie comme Stallergenes SA, les Laboratoires Pierre Fabre, Meristem Therapeutics, Altadis, la Croix Rouge Hollandaise, Medicago Inc et ERA Biotech S.A.

Véronique Gomord quitte le CNRS en 2010 pour créer ANGANY Genetics dont elle est la Directrice scientifique depuis cette création.

### **Stéphane GUILBERT**

Stéphane Guilbert est professeur en Sciences de l'Aliment à Montpellier SupAgro et chargé de mission auprès de la direction scientifique «Alimentation» de l'INRA. Il est spécialiste de la transformation des agro-ressources et de la physico-chimie des protéines et de leurs propriétés fonctionnelles avec des domaines d'application dans l'alimentation ou les biomatériaux. Récemment, il a initié des recherches dans le domaine des systèmes alimentaires zéro pertes zéro déchets en participant à des travaux de recherche sur le métabolisme territorial : i) sur des systèmes urbains dans 5 grandes villes du Nord et du Sud dans le cadre du méta-programme Inra/Cirad «Glow Foods» et ii) sur des systèmes «zéro pertes zéro déchets» de territoires ruraux dans le cadre d'un projet européen H2020 «NoAW». Il est l'auteur de plus de 160 publications dans des revues internationales à comité de lecture, 150 communications et 50 chapitres d'ouvrages. Stéphane Guilbert a coordonné ou participé à de nombreuses études et rapports avec parmi les plus récents : i) étude sur les nouvelles sources de protéines dans le cadre d'une Analyse Stratégique Collective du Consortium de Valorisation Thématique d'AllEnvi «Protéines végétales pour l'alimentation humaine et animale» (fin 2014), ii) coordination de l'étude prospective Inra «Systèmes alimentaires urbains à 2035 : Optimisation des usages et réduction du gaspillage» (2016) et iii) participation à l'étude «The new plastics economy: Rethinking the future of plastics. World Economic Forum & Ellen MacArthur Foundation» (janvier 2016). Il a une grande expérience de l'expertise de projets internationaux, européens et nationaux ; il préside notamment le Comité d'Evaluation Scientifique «Alimentation, systèmes alimentaires» de l'ANR. Il est aussi très impliqué dans l'innovation et le développement économique. Il est vice-président de l'association régionale Languedoc Roussillon Innovation ; il est membre du Conseil scientifique et technique du réseau des instituts techniques de l'agroalimentaire (Actia) et du bureau du Conseil scientifique du programme Pour et Sur le Développement Régional (PSDR). Il est membre de l'Académie internationale des sciences et technologies des aliments (IAFoST).

### **François IRIS**

F. Iris (Ph.D.) fut longtemps actif dans les domaines du séquençage du génome humain et de la découverte de gènes associés aux maladies multi-factorielles. Il participa à l'élaboration de la première carte physique du génome humain et à la découverte de gènes médicalement importants tels que PKD1, responsable de la polycystose rénale, du gène encodant la protéine de découplage UCP2, des mutations du gène glucokinase associées à la forme MODY2 du diabète, etc...

C'est durant son activité au sein de Millennium Pharmaceuticals (USA) qu'il développa le processus analytique connu depuis sous le nom de «Biologie Intégrative Prédictive». Ses premiers efforts dans ce domaine (Dec.94-Juil.95) permirent la découverte du gène UCP2 et de son rôle dans l'obésité et de l'implication de SUL1A1 dans une forme murine de diabète pseudo-gestationnel.

Depuis, il a inventé et participé au développement de nombreux nouveaux outils dédiés tant à la Biologie Moléculaire qu'à la Biologie Intégrative Prédictive (7 brevets internationaux), et en particulier la plate-forme analytique CADITM permettant de modéliser de façon précise et efficace les systèmes biologiques complexes et d'identifier les modes potentiels d'interventions thérapeutiques. Les mécanismes de progression tumorale et métastatiques dans le cancer du sein, de résistance thérapeutique au «tamoxifen», de pathogénèse et progression clinique dans la maladie de Creutzfeld-Jakob, ceux liés à l'anxiété chronique dans le cortex cingulaire ou encore entraînant la régression du canal de Müller durant l'embryogénèse sont parmi les modèles validés *in vitro* et/ou *in vivo* réalisés à ce jour.

F. Iris, qui a fait toutes ses études en Nouvelle Zélande, est revenu en France à l'invitation du Prof. Jean Dausset (Prix Nobel de Médecine, 1980) avec lequel il collabora au sein du CEPH (Paris). Il est détenteur d'un B.Sc avec «honors de 1ère classe» en Physiologie Comparative, et d'un Ph.D. en Zoologie (Génétique, Biochimie, Physiologie). Il fut lauréat (1985) du «post-doctoral fellowship award» attribué par le Medical Research Council (MRC) et devint Membre Etranger du MRC en

1989. Il a été élu membre de l'Organisation Génome Humain (HUGO, USA) en 1994, et est membre de comités d'experts internationaux (Directorat Général de la Recherche, Bruxelles; "Medical Systems Biology", Ministère Fédéral de la Recherche, Berlin; etc...).

#### **Danielle LANDO**

Danielle Lando est titulaire d'un doctorat d'état obtenu à l'Institut Pasteur pour la recherche en virologie. Elle a effectué sa carrière dans l'industrie pharmaceutique où elle a exercé des fonctions de chercheur en pharmacologie cellulaire et moléculaire avant de prendre la responsabilité des biotechnologies au sein de Roussel Claf devenu Aventis. Elle a œuvré pour des rapprochements entre son entreprise et le secteur académique en soutenant des projets collaboratifs. Elle a été membre nommé au Comité National du CNRS de 1995 à 2000.

Depuis 2001, elle exerce des activités scientifiques bénévoles au sein du comité Adebiotech et est actuellement vice-présidente d'Adebiotech.

#### **Pierre LANOS**

HEAD OF FERMENTATION & DSP

Diplômé de l'ENSIA-Massy, Pierre LANOS rejoint le groupe ROQUETTE (un des leaders mondiaux de l'amidonnerie) en 1989. Il a occupé de nombreux postes : ingénieur junior R&D, manager de production, chef de projet d'amélioration de la performance, responsable du développement et de l'innovation procédé.

Depuis Janvier 2016 au sein de la Direction Biotechnologie et Procédés, il est en charge du pôle FERMENTATION et PROCÉDES du groupe ROQUETTE. Il assure les développements de procédés biotechnologique et fermentaire pour le groupe, de la souche en laboratoire jusqu'aux pilotes et démonstrateurs industriels.

Son domaine de compétence Bioprocédés aussi bien Up-Stream et Down-Stream lui a permis de participer aux développements de nombreux produits innovants. On peut citer quelques réalisations :

Procédé fermentaire batch et continu avec recyclage de cellules :

Microalgues, enzymes, acides organiques, sucres et polyols.

Développement et amélioration de procédés :

Séparation chromatographique, déminéralisation, cristallisation, séchage.

Développement de nouveaux produits biotechnologiques :

Sélection de souches, génomique, développement fermentation industrielle, Down Stream Processing (DSP).

#### **Colette LARRÉ**

Ingénieur de recherche à l'INRA de Nantes de 1983 à 2016

#### **Formation**

1990-1993 : Doctorat de l'Université de Nantes en Sciences des Aliments

1981-1982 : DEA de l'Université de technologie de Compiègne : Enzymologie, microbiologie, génie génétique

1978-1981: Diplôme d'ingénieur en biotechnologie de l'Université de technologie de Compiègne

#### **Employeur/Carrière**

2015-2016 : Responsable équipe Allergie

2010-2016 : Allergènes alimentaires

1995-2010 : Modifications et valorisation de protéines végétales

1983-1995 : Extraction et purification de protéines végétales

**Spécialités** : biochimie des protéines et peptides, enzymologie, protéomique, chromatographie, immunochimie.

**Objets de recherche** : protéines végétales (blé, Brachypodium, colza), biosynthèse des biopolymères dans la graine, allergènes

#### **Catherine LEFRANC-MILLOT**

Corporate Scientific Communications Manager, Nutrition Direction

Catherine Lefranc-Millot qualified as a Doctor of Veterinary Medicine from the National Veterinary School, Maisons-Alfort, France and later obtained a French PhD in Biotechnology from the University of Technology, Compiègne, France.

Prior to working for Roquette, she managed Research and Development on Nutritional and Health ingredients in a French dairy company. Several years were spent working in the area of milk peptides, proteins and hydrolysates with specific biological activities, compatible with food and nutraceutical applications.

In this context, Catherine contributed among other things to the registration of patents on many products. She monitored toxicological, pre-clinical and clinical studies on nutritional products, in order to assess their efficacy and safety, and also to set up the files subsequently submitted to the regulation authorities for claims authorizations. In addition, she managed application studies to evaluate biological activities in final products after food processing and supported the sales development of the product.

Catherine joined Roquette in September 2005 as Scientific Communications Manager for Nutrition and Health (R&D), to support the needs specifically relating to the communication of scientific data obtained from nutritional studies. The main areas of expertise in this role were fibers, polyols, microalgae and plant proteins, with special focus on areas such as



digestive wellbeing, glycaemic responses, prebiotic effects, digestive and colonic health, satiety, diabetes and overweight prevention and management. She also participated in the launching of new activities in innovation, by building data files and bibliographic syntheses on some potential health properties of microalgae.

She's regularly appealed to take part in steering committees or to chair, organize, or moderate sessions in international conferences, or to present new scientific results in the form of scientific posters or talks. She is also a representative member in different European professional associations, Nutritional Institutes, or actively participating in the activities of some European Task Forces (for example Prebiotics Task Force, in ILSI Europe - International Life Science Institute, Bruxelles).

Throughout her career, she supervised young academic researchers (French PhDs) in the scope of partnerships with universities and research laboratories, and authored or contributed to book chapters, scientific papers published in technological magazines or in renowned peer-reviewed journals.

She is now Senior Nutrition and Health R&D Manager and Scientific Communication Coordinator in the Nutrition & Health Direction at Roquette, more specifically focused on prospective research around plant based protein.

#### **Bernard MAILLÈRE**

Bernard Maillère est directeur de recherche et chef du laboratoire d'immunochimie de la réponse immunitaire cellulaire au CEA. Il est ingénieur AgroparisTech depuis 1987. Il a obtenu un doctorat en immunologie en 1992 et l'habilitation en 2000. Ses travaux portent sur la prédiction de l'immunogénicité et la réponse des lymphocytes T chez l'homme dans la perspective de développement de nouveaux vaccins et de protéines thérapeutiques sûres. Il coordonne les travaux effectués au sein du projet Européen IMI ABIRISK sur la prédiction de l'immunogénicité. Il est membre du Labex LERMIT (recherche sur les médicaments et l'innovation thérapeutique). Il est co-fondateur et conseiller scientifique de la société de vaccins VAXEAL.

#### **Samir MEZDOUR**

Samir MEZDOUR est titulaire d'un doctorat en Génie des Procédés Industriels, obtenu à l'Université de Technologies de Compiègne (UTC). Il a commencé sa carrière dans l'industrie agroalimentaire où il a exercé des fonctions d'ingénieur R&D (Laiteries TRIBALLAT) et d'ingénieur qualité (HERTA). Dans le cadre du *programme STRIDE, en faveur de la recherche et l'innovation technologique développement*, il a mené des missions de conseil auprès de PME-PMI agroalimentaires du Nord-Pas-de-Calais. Pour la société Ingredia, Samir MEZDOUR a conçu et mis au point un procédé de fractionnement des caséines pour extraire la caséine alpha-s1 bovine en vue de la préparation d'un hydrolysate à activité biologique (peptides anxiolytiques issus de la caséine alpha-s1 bovine, développé sous le nom de Lactium), à l'échelle du pilote jusqu'au stade industriel. Ce projet l'a amené à séjourner pendant un an au Québec, dans le Centre de Recherche en Sciences et Technologies du Lait (STELA), en tant que chercheur invité.

Samir MEZDOUR a également occupé des fonctions d'enseignant-chercheur à l'Institut Supérieur d'Agriculture de Lille (ISA), chargé de recherche à la Faculté Agronomique de Gembloux et Maître de conférences à l'Université de Valenciennes. A AgroParisTech, il mène une activité de recherche au sein de l'UMR 1145 Génial «Ingénierie Procédés Aliments», plus particulièrement dans l'équipe «Structuration des produits par le Procédé» (SP2), autour de trois axes : (1) propriétés interfaciales des biopolymères, (2) effets des traitements thermomécaniques sur la structuration des matériaux alimentaires, (3) extraction et caractérisation des protéines.

Il intervient en tant que coordinateur dans le projet ANR DESIRABLE : «*Conception d'une bioraffinerie d'insectes pour contribuer à des systèmes agroalimentaires plus durables*» et Work Package leader dans le projet Qualiment «*Approche intégrée de la déconstruction de matrices alimentaires modèles liquides, semi-liquides et solides*», dans le WP 4 intitulé «*Modélisation de la construction et de la déconstruction*».

#### **Fanny MOÏNI**

Après un cycle ingénieur à l'école Polytech'Nice Sophia Antipolis en Bio-informatique et Modélisation pour la biologie, Fanny Moïni a rejoint The CoSMo Company en 2014 en tant qu'ingénieure Recherche et Développement. Depuis, elle a travaillé sur un projet de développement logiciel pour l'optimisation de la production en bioréacteur grâce au Quality by Design. Elle continue aujourd'hui ses missions sur des projets de recherches pour élargir les domaines d'application des technologies de CoSMo au sein de l'équipe Application Discovery.

#### **Vincent MONCHOIS**

Vincent Monchois is R&D Director of the Biopharma Business Unit of Novasep.

He has more than 15 years of experience in USP and DSP process development and production from Research up to clinical development stages.

Since his Master Engineering degree (INSAT) and his PhD in Biology and Genetics Molecular and cellular in 1997, he developed High-throughput protein expression and engineering strategies with the objective to discover new antibodies for Aventis. He joined PX-Therapeutics (prev. protein expert) in 2002 as Director of Technological Development where he develops Protein engineering, USP (E. coli, yeast, CHO), and DSP strategies for Mab, vaccines and proteins up to clinical production. He joined Novasep in 2010 as RD and Pilot teams manager for industrial DSP development for Life Science Industries (Biopharma, Pharma and Industrial Biotech). He was also involved in numerous EC or ANR granted projects.

### **Sylvain PEYRACHE**

Après un premier cycle universitaire en Biochimie, Sylvain a poursuivi ses études par un Master en Sciences Analytiques orienté vers la caractérisation des protéines. Il a séjourné en Irlande lors de ses stages en Biologie cellulaire chez Luxcel Biosciences à Cork, puis en cristallographie des protéines au Trinity College de Dublin. Il a ensuite travaillé sur la caractérisation et le développement de formulations de protéines à haute concentration chez Adocia. Diplômé de l'école de management de Grenoble, Sylvain a ensuite participé à la coordination et à l'animation d'un réseau d'experts chez Sanofi Pasteur. Aujourd'hui en charge de l'innovation et des partenariats, il continue un travail d'animation scientifique et de business development autour d'Accinov, la plateforme d'innovation de Lyonbiopôle.

### **Catherine RONIN**

Catherine Ronin a débuté ses recherches sur la glycosylation des protéines à l'INSERM dans le cadre des pathologies auto-immunes. Scientifique invité au NIH (USA), elle a pu démontrer pour la première fois que le polymorphisme des glycoprotéines résultait d'une régulation physiopathologique complexe et contrôlait l'activité immunologique, l'activité biologique aussi bien que la durée de vie de ces protéines dans la circulation. En France, elle a suivi une carrière de Professeur des Universités (Polytech Marseille), assumé la Présidence du Groupe Français des Glycosciences, puis des missions d'évaluation auprès de l'Agence Européenne de Recherche durant les différents programmes cadre. Elle a été lauréate des Trophées INPI nationaux en 2008 et a fondé SiaMed'Xpress en 2010 sur la base de ses recherches publiques. La jeune entreprise innovante a reçu depuis les meilleures distinctions régionales et nationales.

### **Jean-Jacques SNAPPE**

Après des études agronomiques, puis d'industrie et d'économie laitière terminées en 1981, il a pris une orientation professionnelle dans l'industrie des céréales au sein des Grands Moulins de Paris devenu Groupe Nutrixa en 2001.

Plusieurs postes à responsabilité ont été occupés au sein d'unités de production en France puis au siège du Groupe en R&D.

Parmi les projets essentiels traités nous avons par exemple celui d'adapter les variétés et origines de blés aux qualités fonctionnelles des farines pour les industries de la panification et de la biscuiterie, également le développement des farines turbo-séparées qui permet d'obtenir une gamme de farines à compositions différenciées pour la biscuiterie et pâtisserie.

Réorientation en industrie laitière en 1990, dans le domaine des ingrédients laitiers fonctionnels en intégrant une entreprise classée parmi les 3 leaders mondiaux des protéines fonctionnelles, Ingredia.

Ses responsabilités ont consisté dans le développement des applications alimentaires et nutritionnelles, qui ont permis de mettre en avant les ingrédients fonctionnels auprès des industriels du monde entier.

Aujourd'hui sa mission est une mission de R&D en particulier sur les protéines : elle consiste dans l'élargissement des gammes de protéines, leur segmentation en fonction des applications et qualités requises.

Parallèlement à ce développement des isolats et concentrats protéiques son action s'étend à l'ensemble des caractérisations analytiques, fonctionnelles et applicatives.

### **Régis SODOYER**

Dr en Chimie, Dr en Immunologie Moléculaire - Sanofi Pasteur R&D/IRT Bioaster/Fondation Mérieux

Régis Sodoyer a obtenu un doctorat en Chimie Organique à l'Université de Nice en 1980. Il a, par suite, intégré le CIML (Centre d'Immunologie INSERM/CNRS de Marseille Luminy) à Marseille, pour travailler sur l'étude du polymorphisme et des relations structure-fonction des antigènes HLA de classe I du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Ces 4 années passées dans le milieu académique lui ont offert l'opportunité d'obtenir un second doctorat : en Immunologie Moléculaire. En 1986, il a rejoint le département recherche de Sanofi Pasteur, la division vaccin du groupe Sanofi. Durant plus de 28 ans, il a occupé plusieurs postes : Responsable de la plate-forme Microbiologie Moléculaire, Responsable de la plate-forme Experimental Design & Modélisation et pour finir Directeur Technologie/Innovation. Depuis 2 ans il partage son temps entre l'Institut de Recherche Technologique Bioaster et la Fondation Mérieux, essentiellement dans le cadre de missions de Formation. Ses différents domaines d'expertise sont: la Vaccinologie, la Biologie Moléculaire, l'Immunologie, l'ingénierie d'Anticorps et les systèmes d'expression de protéines recombinantes. Au cours de sa carrière il a assuré la direction de 7 thèses de doctorat et siège au conseil scientifique de différentes formations (Ecole doctorale B.M.I.C. Université de Lyon, Conseil de perfectionnement ESTBB -Université Catholique de Lyon).

### **Clarisse TOITOT**

Clarisse TOITOT est issue d'une formation universitaire classique, licence master et doctorat, entre les universités de Reims, Lille et l'UTC Compiègne, et est spécialisée dans biotechnologies végétales. En 2005, elle intègre le laboratoire UMR/INRA 1281 « Stress Abiotiques et Différenciation des Végétaux Cultivés » à l'université de Lille 1 (Nouvellement Institut Charles Violette, université Lille 1) où elle travaille sur le séquençage d'une banque de données de lin, puis sur l'acclimatation du pois au froid (Estrées Mons, institut Pasteur de Lille). Elle se spécialise alors dans la technologie de biopuces à ADN (puces à façon et puces à oligonucléotides). En 2009, elle intègre le laboratoire Génie Enzymatique et Cellulaire où elle fait la rencontre du Professeur Daniel Thomas qui lui enseignera les grands principes des biotechnologies et sa vision de la Bioraffinerie. Ainsi, en 2012, elle participe au colloque Adebiotech « Bioraffinerie des sous-produits de l'industrie et de l'environnement » en tant que rédactrice du compte rendu de cet événement. En 2014, ayant les mêmes centres d'intérêts pour la valorisation des filières biotechnologiques et désirant encourager les actions d'Adebiotech, elle intègre l'Association en tant que Chargée de mission. Sa mission est de créer des liens entre les industriels et académiques pour développer et créer de nouvelles filières dans les biotechnologies.

**Olivier TRANQUET**

Olivier Tranquet travaille depuis 25 ans en immunochimie. Il a d'abord travaillé dans le domaine de l'analyse de paramètres sanguins au sein de la société Biocytex (Groupe Stago) avant de rejoindre l'INRA en 2001. Il anime un plateau de production d'anticorps du département CEPIA et la collection d'anticorps dédiés aux composants alimentaires. Dans le cadre de ses activités de recherche, il se concentre plus particulièrement sur la détection et la caractérisation des allergènes du blé et de l'œuf et sur leurs interactions avec les Immunoglobulines de type E (IgE) des patients allergiques.

**Rémi URBAIN**

Rémi Urbain a été de 2005 à 2015 Directeur des Partenariats Scientifiques du LFB, l'un des 5 grands laboratoires pharmaceutiques français, qui développe, produit et commercialise des médicaments issus des biotechnologies, et notamment des anticorps monoclonaux (1900 personnes, 430 M€ de CA en 2011). ([www.lfb.fr](http://www.lfb.fr))

Ancien élève de l'École Normale Supérieure de Cachan, titulaire d'un DEA de Pharmacologie, Rémi Urbain a effectué toute sa carrière professionnelle en R&D dans l'industrie pharmaceutique depuis 1991. Il a occupé en 20 ans des postes variés de responsabilités croissantes, d'abord chez Rhône-Poulenc Rorer puis à l'Institut de Recherche Pierre Fabre, aussi bien en développement clinique qu'en gestion de projets.

Rémi Urbain est trésorier d'Adebiotech, administrateur du pôle de compétitivité Médicines Paris Région, et membre de la commission «Valorisation» de l'ARIIS.

**Yasmine ZOUICHA**

Titulaire d'un diplôme de docteur-ingénieur en biologie moléculaire et cellulaire, Yasmine ZOUICHA a occupé différents postes de chef de produit, responsable de laboratoire, chef des ventes.

Elle est actuellement responsable marketing de la division BioPharmaceuticals de PALL Life Sciences.



## *Sponsor*

---



ROQUETTE “Improving well-being by offering the best of nature”

A family-owned Group serving customers globally, Roquette is a leader in specialty food ingredients and pharmaceutical excipients. The products and solutions developed by the Group deliver proven technological, nutritional and health benefits precisely tailored to the pharma, nutrition, food and selected industry markets. Roquette’s offer is produced from plant-based raw materials such as corn, wheat, potatoes and peas. Since its foundation over 80 years ago, the Group’s growth has been based on innovation, a passion for the job and a commitment to achieve.

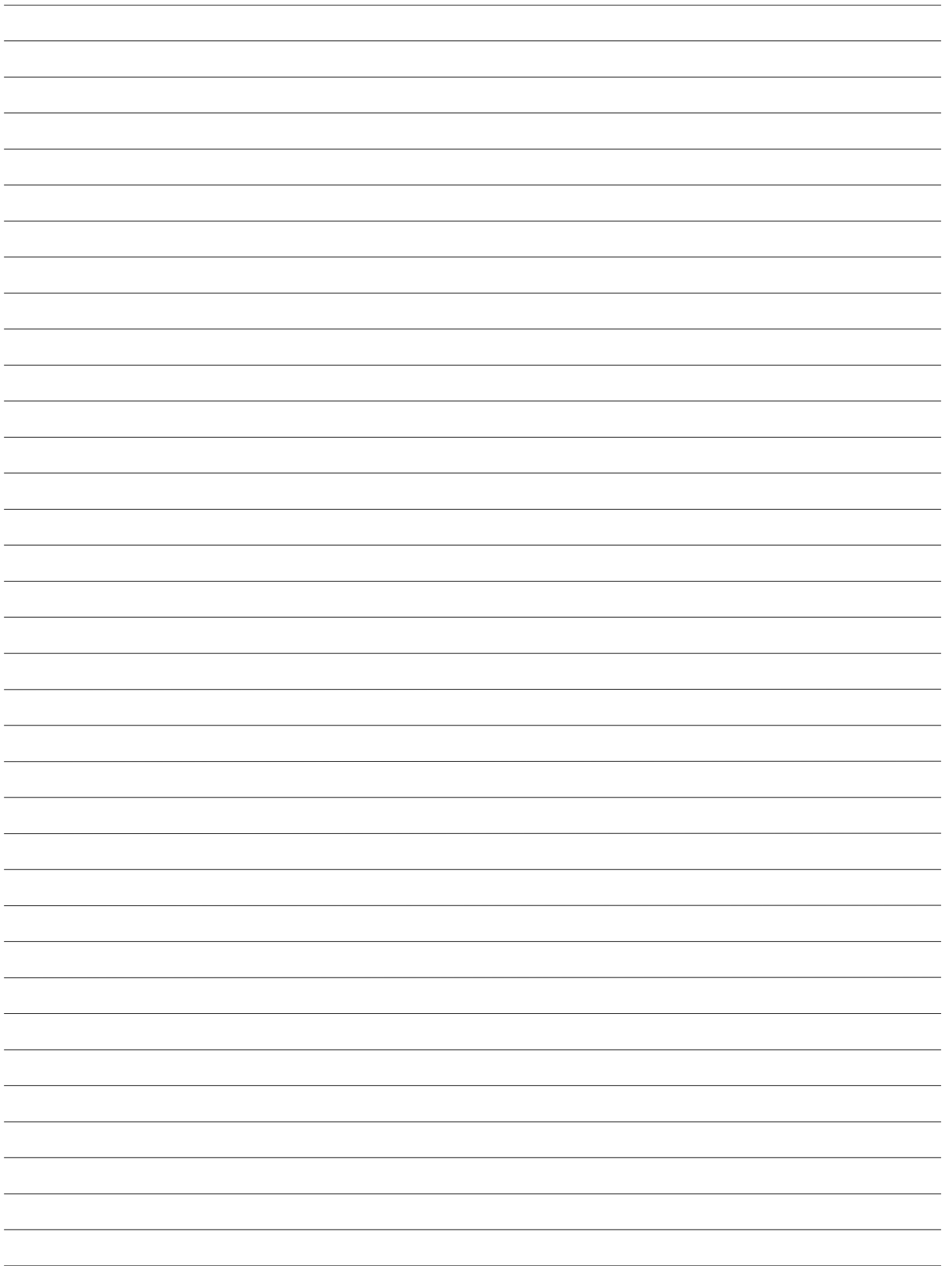
Roquette operates in over 100 countries, has a turnover of around 3.3 billion euros and currently employs more than 8,000 people worldwide.

ROQUETTE « Améliorer le bien-être en offrant le meilleur de la nature »

Groupe familial mondial au service de ses clients, Roquette est un leader des ingrédients alimentaires de spécialité et des excipients pharmaceutiques. Les produits et solutions qu’il développe offrent des bénéfices santé, nutritionnels et technologiques reconnus, à destination des marchés de la pharmacie, de la nutrition, de l’alimentation et d’autres secteurs industriels.

Roquette valorise des matières premières végétales telles que le maïs, le blé, la pomme de terre et le pois. Le Groupe connaît, depuis plus de 80 ans, une croissance portée par l’innovation, la passion du métier et la volonté d’entreprendre.

Présent dans plus de 100 pays, Roquette réalise un chiffre d’affaires de 3,3 milliards d’euros et emploie actuellement 8 000 personnes dans le monde.



Exposants

---



BioPharma  
Product Testing



**OCCHIO**  
Biotech

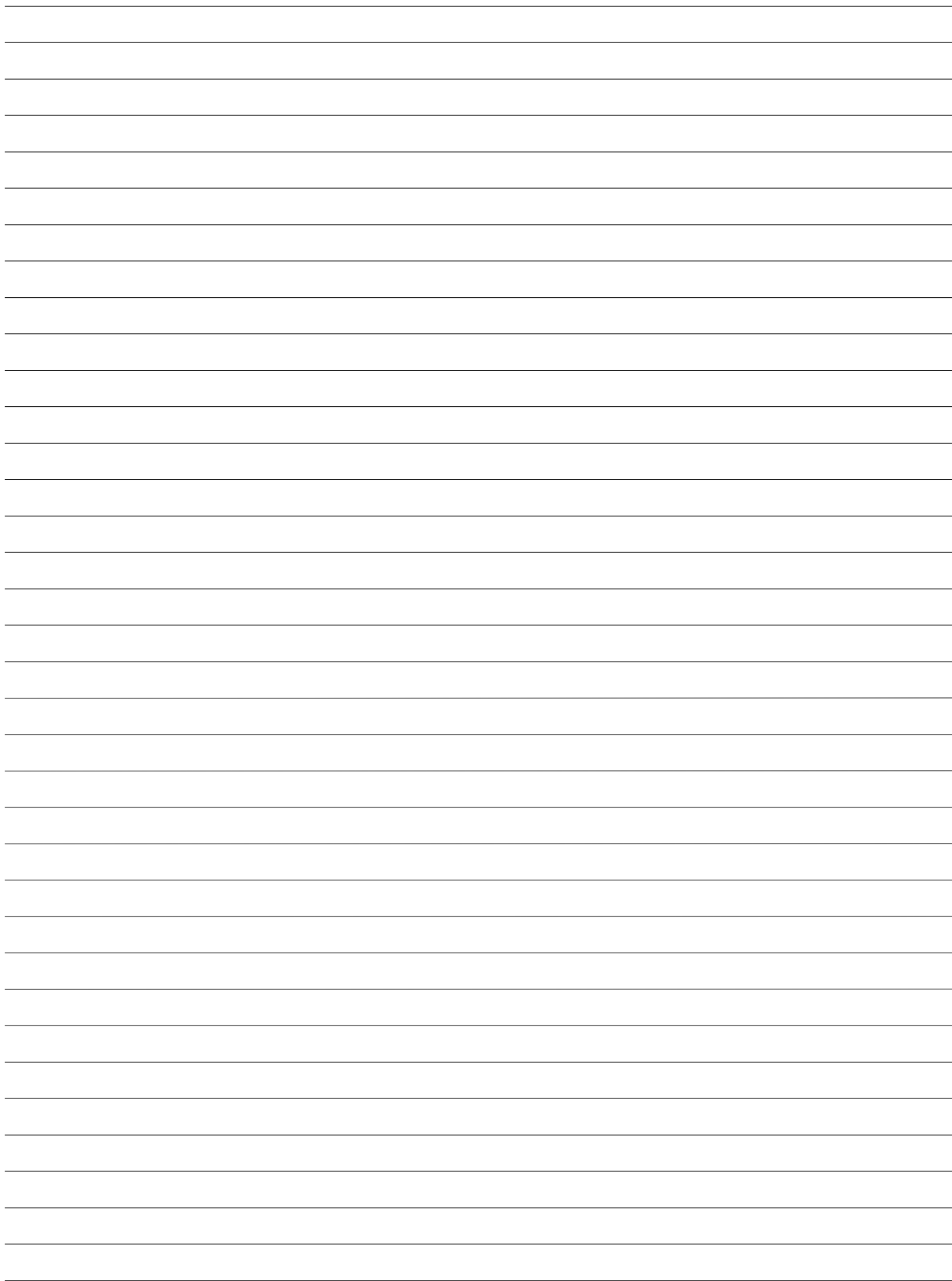


Life Sciences



LABORATOIRE  
**BIOPHARME**







## Liste des Participants

Catherine ..... ALLIOUX ..... PALL LIFE SCIENCES  
Marc-Ghislain ..... ANTONI ..... POLE IAR  
Attila ..... ARANYOS ..... PALL LIFE SCIENCES  
Michel ..... AUJOULAT ..... CHARLES RIVER LABORATORIES DSA  
Aurélie ..... BADILLO ..... RD-BIOTECH  
Benoît ..... BASSE ..... ONYX DEVELOPPEMENT  
Lise ..... BELTZUNG ..... ANDREW LLOYD & ASSOCIATES  
Athanasios ..... BEOPOULOS ..... BIO-MODELING SYSTEMS  
Thérèse ..... BOUVERET ..... BIOTECH.INFO 3.0  
Cédric ..... BROSSARD ..... MALVERN  
Eric ..... CALVOSA ..... SANOFI PASTEUR  
Florian ..... CARDON ..... ROOT LINES TECHNOLOGY  
Alix ..... CARPENTIER ..... IDVET  
Martine ..... CÉRUTTI ..... CNRS  
Dominique ..... CHAMPIAT ..... LABS BIOPHARME FRANCE  
Jean-Michel ..... CHARDIGNY ..... INRA  
Fabien ..... CHAUCHARD ..... INDATECH  
Christa ..... CHAUPRADE ..... SILAB  
Carole ..... CHEMINEL ..... BIO-RAD  
Denis ..... CHÉREAU ..... IMPROVE  
Stéphane ..... CORNEN ..... SANOFI  
Sandra ..... CORTÈS ..... SYNTHELIS  
Virginie ..... COURTOIS ..... SANOFI PASTEUR  
Jean-Baptiste ..... D'HUART ..... ONYX DEVELOPPEMENT  
Heidi ..... DE BRUIN ..... PROTI-FARM HOLDING NV  
Sandrine ..... DE MARCO ..... LFB BIOTECHNOLOGIES  
Carine ..... DELAYRE ..... INSTITUT LASALLE BEAUVAIS  
Agnès ..... DELMAS ..... CNRS  
Stéphane ..... DENÉPOUX ..... SGS CEPHAC EUROPE SAS  
Sandrine ..... DEREUX ..... PÔLE IAR  
Pascal ..... DHULSTER ..... INSTITUT CHARLES VIOLLETTE  
Claudia ..... DI TOMA ..... MERCK MILLIPORE  
Elise ..... DOBIBN-ASSOULY ..... DBV TECHNOLOGIES  
Juliette ..... DOS SANTOS ..... ANDREW LLOYD & ASSOCIATES  
Francis ..... DUFFIEUX ..... SANOFI  
Jacques ..... DUMAS ..... SANOFI  
Laure ..... DUMONT ..... NVH MEDICINAL  
Guangqi ..... E ..... METAFORA BIOSYSTEMS  
Fouad ..... EDDAHRI ..... UCB PHARMA

Loïc..... FAYE.....

Mourad..... FERHAT..... PROMEGA FRANCE

Paul..... FERRARI..... SANOFI

Célia..... FLOQUET..... GALAPAGOS

Alexandre..... FLORIMOND..... INSERM TRANSFERT

Frédéric..... FRANCIS..... GEMBLoux AGRO-BIO TECH

Marc..... FRANCOIS..... TECHNOLOGIE SERVIER

Jean-Paul..... FRÈCHE..... EUROFINS

Manuel..... GEA..... BIO-MODELING SYSTEMS

Hervé..... GINISTY..... GTP TECHNOLOGY

Véronique..... GOMORD..... ANGANY GENETICS

Mohamed..... GUEDRI..... CHAMTOR

Stéphane..... GUILBERT..... SUPAGRO

Mélanie..... GUILLEMINAULT..... DBV TECHNOLOGIES

Hélène..... HENNEBEL..... LESAFFRE INTERNATIONAL

Michel..... HERBERT..... BIOTEM

Florence..... HEUTTE..... DBV TECHNOLOGIES

M'Bark..... IGUERDANE..... AGRO-BIO

François..... IRIS..... BIO-MODELING SYSTEMS

Maxime..... JUBÉ..... DBV TECHNOLOGIES

Olivier..... KERBARH..... DBV TECHNOLOGIES

Abdel..... KHADIR..... EKOPE

Caroline..... KUMMERT..... UCB

Danielle..... LANDO..... ADEBIOTECH

Pierre..... LANOS..... ROQUETTE

Colette..... LARRÉ..... INRA NANTES

Karine..... LE ROUX..... KERALGYS

Virginie..... LEDUC..... ALK ABELLO

Catherine..... LEFRANC-MILLOT..... ROQUETTE

Stéphanie..... LERAT..... PROTEINSIMPLE

Thibault..... LESAFFRE..... NOVASEP PROCESS

Karine..... LIEVRE..... ALK ABELLO

Cindy..... LIZE..... DBV TECHNOLOGIES

Emeline..... LUDWIG..... PROTEOGENIX

Bernard..... MAILLÈRE..... CEA

Muriel..... MALZAC..... IDVET

Annie..... MARCINCAL..... UNIVERSITÉ LILLE 2-PHARMACIE

Sonia..... MECONI..... SARTORIUS STEDIM FRANCE

Rudy..... MENIN..... BIO SPRINGER

Christine..... MERLE..... PROTEODYNAMICS

Anne-Céline..... MEVEL..... SGS LIFE SCIENCE SERVICES

Samir..... MEZDOUR..... AGROPARISTECH

Nicolas..... MIGNARD..... WYATT TECHNOLOGY

Fanny..... MOÏNI..... THE COSMO COMPANY

Vincent ..... MONCHOIS ..... NOVASEP  
 Audrey ..... MUNOS ..... GROUPE IMT  
 Hakim ..... NACER ..... LABS BIOPHARME FRANCE  
 Sergio ..... NEVES ..... ROQUETTE  
 Cécile ..... OLIVARIUS ..... BERTIN PHARMA  
 Elodie ..... PANIER ..... IDBIOTECH - BIONEEED  
 Joana ..... PECH ..... PX-THERAPEUTICS  
 Stéphanie ..... PENAUD ..... BGENE GENETICS  
 Sylvain ..... PEYRACHE ..... ACCINOV  
 Alexandre ..... POURCHAILLE ..... PROTEOGENIX  
 Geoffrey ..... PRESSAC ..... SARTORIUS STEDIM FRANCE  
 Laurélie ..... QUÉTIER ..... DBV TECHNOLOGIES  
 Angela ..... REA-BOUTROIS ..... CPE FORMATION CONTINUE  
 Vincent ..... RIVERA ..... IDBIOTECH  
 Catherine ..... RONIN ..... SIAMED'XPRESS  
 Pierre ..... ROUGÉ ..... UNIVERSITÉ PAUL SABATIER  
 Tania ..... ROUGIER ..... CEREALES VALLEE  
 Stéphane ..... ROUQUETTE ..... MALVERN INSTRUMENTS  
 Alix ..... ROUSSEAU ..... ARD  
 Jérôme ..... SABATHIER ..... OCCHIO  
 Marie-Astrid ..... SAGOT ..... DBV TECHNOLOGIES  
 Mariette ..... SALERY ..... ANSES-ANMV  
 Carine ..... SAUX ..... INSA TOULOUSE  
 Jean-Jacques ..... SNAPPE ..... INGREDIA  
 Régis ..... SODOYER ..... OTECI  
 Nathalie ..... SOM ..... EUROFINS  
 Pauline ..... SOUVIGNIER ..... INRA TRANSFERT  
 Yannick ..... SURROCA ..... PROTEINSIMPLE  
 Julie ..... TANNE ..... CHRISTIAN DIOR PARFUMS  
 Benoit ..... THIRIET ..... PROMEGA FRANCE  
 Bruno ..... TILLIER ..... SYNTHELIS  
 Ghislaine ..... TISSOT-LÉCUELLE ..... ALGANELLE  
 Clarisse ..... TOITOT ..... ADEBIOTECH  
 Olivier ..... TRANQUET ..... INRA NANTES  
 Isabelle ..... TURBICA ..... UNIVERSITÉ PARIS-SUD-UFR PHARMACIE  
 Rémi ..... URBAIN ..... ECDYSIS PHARMA  
 Jan ..... VALETTE ..... CHAMTOR  
 Margaret ..... VARKADOS-LEMARECHAL ..... BIOTECH.INFO 3.0  
 Philippe ..... VASSAULT ..... WATERS  
 Jean-Eudes ..... VENDEVILLE ..... IDCAPS  
 Thomas ..... VINOS-POYO ..... MABDESIGN  
 Nathalie ..... VOLLMER ..... HORIBA SCIENTIFIC  
 Yasmine ..... ZOUICHA ..... PALL LIFE SCIENCES

