

## Les doctorants à l'honneur au 29<sup>e</sup> colloque

Dans le but de participer à l'animation de l'École Doctorale 549 'Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant' commune aux Universités d'Orléans et de Tours, Biotechnocentre sous l'impulsion du professeur Franck Brignolas (Président de l'association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard a établi en 2012 un partenariat fort avec l'Ecole Doctorale (ED). Ce partenariat a trouvé son expression par la mise à l'honneur des doctorants lors du colloque annuel organisé par l'association. Fort du succès des années précédentes, un nouvel appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2017. Les membres du Bureau ont retenu douze doctorants pour des présentations orales (trois doctorants par filière) et 35 doctorants pour des présentations par affiche. Deux prix de 1000 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues) et sept prix de 250 € ont récompensé les huit meilleures affiches.

Les membres du bureau de l'Ecole Doctorale 549 SSBCV et des Conseils d'Administration, Scientifique et Technique de Biotechnocentre, remercient vivement tous les doctorants qui ont participé au 29<sup>ème</sup> Colloque. Nous avons tous apprécié la qualité scientifique de vos présentations (orales et par affiches), le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au 30<sup>e</sup> colloque qui se tiendra à Seillac les 12 et 13 octobre 2017.



### • Prix « Communication orale »

*Transfert du bénéfice associé à un entraînement exécutif sur les performances en mémoire épisodique chez des adultes âgés*

Le déficit de mémoire observé dans le vieillissement s'explique largement par un déficit d'utilisation de stratégies de mémoire appropriées associé à un déficit exécutif. Comparés aux adultes jeunes, les adultes âgés initient spontanément moins de stratégies efficaces (comme l'imagerie mentale ou la production de phrases) car celles-ci sont coûteuses en contrôle exécutif. 34 adultes âgés ont été évalués lors du pré-test et du post-test sur des épreuves exécutives et une tâche d'apprentissage de paires de mots suivi d'un rappel indicé. La stratégie mise en place pour apprendre chaque paire de mots a été relevée. Un groupe a été soumis à 10 sessions d'entraînement des fonctions exécutives tandis que l'autre groupe « contrôle » effectuait 10 séances sans stimulation cognitive. En pré-test, les deux groupes d'adultes âgés présentaient les mêmes profils cognitifs, alors qu'en post-test seul le groupe entraîné présentait une amélioration des performances exécutives et des performances de mémoire (augmentation de l'utilisation et de l'efficacité de stratégies d'encodage efficaces). Cette étude montre pour la première fois des effets

de transfert de l'entraînement exécutif à la mémoire épisodique et pourrait avoir des retombées importantes dans une perspective de remédiation cognitive



**Lucile BURGER** (UMR 7295 CeRCA « Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage », CNRS, Univ. Tours)

*« J'ai beaucoup apprécié lors de ce colloque les échanges avec d'autres doctorants et d'autres chercheurs de domaines divers. Ce colloque est un vrai moment de convivialité dans un cadre magnifique. »*

### • Prix « Communication orale »

*Développement de nouveaux agents de contraste pour l'IRM. Synthèse et analyses d'un dérivé de  $\beta$ -cyclodextrine régiofonctionnalisée par des ligands pyridine carboxylate ou phosphonate*

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une des techniques d'imagerie les plus utilisées de par son caractère non-invasif et sa haute qualité d'image. Elle souffre, cependant, d'une faible sen-

sibilité intrinsèque. C'est pourquoi dans 35% des cas, les examens cliniques nécessitent des agents de contraste qui sont majoritairement à base de complexes de Gadolinium. Afin de minimiser la libération de Gd<sup>3+</sup> libre dans l'organisme et d'éventuels effets secondaires, le développement de complexes avec des stabilités de plus en plus élevées reste primordial. De plus, la recherche s'organise autour de la découverte d'agents de contraste dit « intelligents », qui permettent de faire varier le contraste de l'image en fonction des phénomènes biologiques présents. Certains sont sensibles aux cations (Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>...), d'autres à des enzymes ou à la variation de pH... Dans ces deux optiques, stabilité augmentée et agent de contraste intelligent, le projet, dans lequel ma thèse s'inscrit, s'articule autour de la fonctionnalisation d' $\alpha$  et  $\beta$ -cyclodextrines par des ligands pyridine, respectivement, phosphonate et carboxylate. Une première structure basée sur une  $\beta$ -cyclodextrine, tétra-fonctionnée par une pyridine carboxylate a été étudiée. Afin d'accéder à ce composé, la voie de synthèse a été optimisée et des conditions d'analyse et de purification chromatographiques ont été développées afin d'obtenir un composé pur. Ses caractéristiques physicochimiques et son efficacité en IRM sont actuellement à l'étude.



**Célia SAPPEI** (ICOA, CNRS, Univ. Orléans)

*« Chimiste de formation, Biotechnocentre m'a permis de m'ouvrir à d'autres disciplines et en particulier à la biologie, domaine important à appréhender dans le cas de nos recherches transversales. Le*

*cadre et la bonne ambiance générale de ce colloque nous permet de présenter et discuter de nos travaux facilement, avec tout le monde, que ce soit, théoriciens, MCs, Prs, CRs, DRs... »*

#### • Prix « Affiche » Filière A

*Cartographie de modifications post-traductionnelles des histones dans l'hypothalamus de poulet suite à un traitement d'acclimatation embryonnaire à la chaleur*

Dans un contexte de réchauffement climatique, les poulets de chairs sélectionnés pour leurs performances sont sensibles aux variations de température à l'âge d'abattage. Il est cependant possible de les acclimater à la chaleur lors de l'embryogénèse. Ce traitement altère peu leurs performances et améliore leur thermorésistance. De plus, des expressions différentielles de gènes ont pu être observées entre des individus témoins et acclimatés. L'environnement précoce est capable de moduler le phénotype des

individus via des modifications épigénétiques. Afin de vérifier cette hypothèse chez les poulets acclimatés à la chaleur, nous nous sommes intéressés à deux modifications post-traductionnelles des histones : la tri-méthylation de la lysine 27 sur l'histone H3 (H3K27me3) et la tri-méthylation de la lysine 4 sur l'histone H3 (H3K4me3). Pour étudier ces marques sans a priori nous avons réalisé une immunoprécipitation de la chromatine suivi d'un séquençage haut-débit. Nous avons mis au point et appliqué cette technique pour l'hypothalamus, le centre régulateur de la thermorégulation. Les analyses bio-informatiques et bio-statistiques actuellement en cours, nous permettront de détecter des enrichissements différentiels en H3K27me3 et H3K4me3 entre les individus témoins et acclimatés.



**Sarah-Anne DAVID** (URA Inra Tours)

*« Biotechnocentre est un lieu d'échange convivial et privilégié avec des doctorants et chercheurs d'autres disciplines. Ce fût également pour moi l'occasion de présenter*

*mes travaux de recherches. Je conseille vivement à tous les doctorants d'y participer !! »*

#### • Prix « Affiche » Filière A

*Composition en acides gras (AG) du tissu adipeux péri-prostatique (TAPP) : association avec l'agressivité tumorale, l'origine ethno-géographique, et la migration des cellules cancéreuses prostatiques in vitro*

Des facteurs génétiques et environnementaux ont été associés à l'agressivité du cancer de la prostate (CaP). Le tissu adipeux, dont la composition en AG reflète l'apport nutritionnel, est potentiellement impliqué dans la progression du CaP. L'objectif était d'analyser la composition en AG du TAPP, et de corréler ces résultats à l'origine ethno-géographique des patients et à l'agressivité tumorale. Le TAPP de 156 patients atteints d'un CaP (106 caucasiens et 50 antillais) a été analysé, avec autant de tumeurs indolentes que d'agressives.

Les TAPP des patients antillais sont plus riches en acide linoléique (AL) par rapport aux patients caucasiens. De plus, cette étude a identifié l'AL et l'EPA comme étant associés aux CaP indolents. In vitro, la migration des cellules cancéreuses est corrélée négativement au taux d'AL dans les TAPP des patients antillais. Ces résultats suggèrent une importante variation ethno-géographique des TAPP, dans leur composition en AG, leur association à l'agressivité tumorale, et l'effet de leur fraction lipidique sur la migration cellulaire.



**Sandy FIGIEL** (Inserm U1069, Univ. Tours)

**« Le colloque Biotechnocentre, nous donne l'opportunité d'échanger scientifiquement avec d'autres doctorants et chercheurs de toutes disciplines confondues, tout cela dans une ambiance chaleureuse. La qualité des interventions permet une réelle ouverture d'esprit dans les différents domaines. On en ressort enrichi scientifiquement et humainement. »**

• **Prix « Affiche » Filière A**

Virhostome et cibles thérapeutiques du carcinome à cellules de Merkel

Le Polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV) est reconnu depuis 2012 comme l'agent étiologique du carcinome à cellules de Merkel, un cancer neuroendocrine rare mais de pronostic sévère. La carcinogénèse viro-induite repose sur l'intégration du génome du MCPyV et l'expression des oncogènes viraux : l'antigène large T (LT) et l'antigène small T (sT). Les objectifs de nos recherches sont d'identifier les partenaires cellulaires de ces oncogènes et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour cela, nous avons combiné deux techniques d'interactomique à haut débit : double hybride en levures et tests de complémentation en cellules de mammifères. Par ces approches, nous avons pu mettre en évidence diverses interactions protéiques et notamment une avec le complexe cellulaire PP2A et l'oncogène sT. Ce complexe hétérotrimérique joue un rôle de régulateur de la prolifération cellulaire en agissant comme inhibiteur de la voie AKT-mTOR. L'antigène sT modifie l'assemblage de ce complexe protéique en remplaçant une des sous-unités de PP2A rendant son action impossible. Nos travaux portent sur la recherche d'inhibiteurs de cette interaction afin de restaurer l'action du complexe PP2A et empêcher la croissance tumorale.



**Marion FERTE** (ISP, Inra Univ. Tours)

**« Le colloque Biotechnocentre est un événement qui permet d'échanger idées, travaux et techniques avec une communauté scientifique très diverse. La convivialité de ce moment permet de faciliter les discussions, ainsi les doctorants repartent enrichis humainement et scientifiquement. »**

• **Prix « Affiche » Filière C**

Une exposition périnatale au Bisphénol A dichloré altère la composition lipidique hépatique chez la souris

Le Bisphénol A (BPA) est un xénoestrogène omniprésent dans notre environnement. Lors de la désinfection de l'eau potable par l'hypochlorite, des dérivés chlorés du BPA peuvent être générés et ils présentent une activité œstrogénique plus importante que celle du BPA. Récemment, il a été proposé que les perturbateurs endocriniens favorisent l'incidence des maladies métaboliques. Dans notre étude, les effets d'une exposition périnatale à 20 µg/kg/jour de BPA non conjugué et de BPA dichloré (DC-BPA; un mélange de 3,3'-DichloroBPA et 3,5-DichloroBPA) sur le foie de souris ont été évalués par Spectroscopie et Imagerie par Résonance Magnétique du proton in vivo (1H SRM et IRM) et par histologie. La SRM du lobe droit a montré que les acides gras insaturés totaux et les acides gras polyinsaturés ont augmenté significativement chez les descendances mâles et femelles exposés au DC-BPA. L'analyse des paramètres de texture des images IRM (contraste, homogénéité...) n'ont montré aucune modification structurale avec les traitements DC-BPA et BPA. Aucune modification histologique n'a été observée chez les groupes DC-BPA. Ces perturbations précoces de la composition des acides gras hépatiques chez la descendance exposée au DC-BPA pourraient conduire à une stéatose hépatique plus tard à l'âge adulte.



**Dounia EL HAMRANI** (CBM, CNRS Orléans)

**« Le colloque Biotechnocentre est une excellente opportunité de découvrir la pluridisciplinarité des thématiques de recherche au sein de la région Centre. L'ambiance conviviale et décontractée favorise l'échange entre doctorants et chercheurs. C'est une « retraite » scientifique dans un cadre magnifique à ne pas manquer ! »**

• **Prix « Affiche » Filière C**

Frag2Drugs: A new tool to design new kinase inhibitors from fragments

Afin de limiter les coûts et les temps de recherche lors du développement d'anticancéreux, de nouvelles techniques plus efficaces sont sans cesse développées.

Le criblage virtuel regroupe un ensemble de méthodes *in silico* pour identifier les composés bioactifs les plus prometteurs d'après la formation d'interactions clés entre la protéine et le ligand. L'une des approches qui donne de très bons résultats se

base sur l'utilisation de petites briques moléculaires également appelées fragments (FBDD, pour *Fragment-Based Drug Design*). Deux nouvelles molécules conçues à partir de fragments ont récemment été approuvées par la FDA, vemurafenib en 2011 et venetoclax en 2016. De nombreuses autres sont actuellement en phases cliniques ou en cours de développement. Nous présentons ici une nouvelle approche *in silico*, nommé Frags2Drugs, de FBDD appliquée à la famille de protéines kinases.

L'outil, préalablement validé sur des structures cristallographiques de complexes inhibiteur-kinase, est maintenant employé sur des projets de recherche interne à l'ICOA. Les molécules identifiées par l'outil seront ensuite achetées ou synthétisées puis testées *in vitro*. Finalement, l'outil Frags2Drugs sera prochainement testé sur d'autres types de protéines.



**Jose-Manuel GALLY** (ICOA, CNRS-Univ., Orléans)

« *Le colloque Biotechnocentre permet de rassembler divers domaines scientifiques complémentaires et donc de favoriser les échanges interdisciplinaires. C'est une réelle opportunité d'élargir son champ de vision et de prendre du recul sur son sujet*

*de thèse, le tout dans un cadre très convivial.* »

#### • Prix « Affiche » Filière C

*Imagerie de l'hypoxie tumorale par Photoacoustique au cours de l'évaluation d'une prodrogue thérapeutique très efficace dans des modèles de tumeurs humaines chez la souris*

L'imagerie photoacoustique est une modalité d'imagerie émergente qui est de plus en plus utilisée dans les domaines préclinique et clinique. Cette technique, qui est couplée à l'échographie permet notamment d'explorer l'oxygénation tumorale. Etant donné le rôle crucial de l'hypoxie sur la chimiorésistance des tumeurs, il devient essentiel pour les études d'efficacité en onco-pharmacologie de documenter précisément le statut hypoxique des tumeurs. Les résultats présentent la caractérisation de l'hypoxie tumorale avant, puis au cours des traitements dans des modèles résistants de tumeurs mammaires triple négatives (MDA-MB-231) et pancréatiques (Mia-Pa-Ca2) humaine. L'extrême cytotoxicité de l'agent anticancéreux (MMAE), libéré sous sa forme active seulement dans le microenvironnement tumoral par une prodrogue intelligente, a permis d'obtenir des résultats exceptionnels, à savoir la réduction des volumes tumoraux, voire la disparition des tumeurs chez les animaux traités. L'impact de cette prodrogue sur des modèles de résistance aux traitements caractérisés par une hypoxie importante montre bien l'intérêt de

ce type d'approche pour évaluer l'efficacité thérapeutique tout en mesurant des paramètres tumoraux spécifiques.



**Florian RAES** (CIPA Phenomin-TAAM, CNRS Orléans)

« *Biotechnocentre est très intéressant scientifiquement grâce à la diversité des thématiques abordées et la qualité des présentations. La convivialité de ce colloque permet des échanges enrichissants entre doctorants et chercheurs expérimentés, dans*

*un cadre agréable et moins formel. Une réussite année après année à ne pas rater !* »

#### • Prix « Affiche » Filière D

*Bases moléculaires et évolution du mode de vie galligène dans le genre Caloptilia*

Les mécanismes moléculaires responsables de l'induction des galles par les insectes galligènes ainsi que l'évolution de ce mode de vie restent en grande partie méconnus. Notre travail vise à éclaircir ces deux questions par l'étude des microlépidoptères de la famille des Gracillaridae et en particulier une espèce galligène du Japon, *Caloptilia cecidophora*. Cette famille est composée presque uniquement d'espèces dont la larve est mineuse de feuille. Cependant, l'analyse histologique de plusieurs mines foliaires de Gracillaridae révèle chez certaines espèces des structures les rapprochant des galles, suggérant que ce mode de vie est probablement sous-estimé dans ce groupe. Par la suite, le séquençage du transcriptome de *C. cecidophora*, par une stratégie comparative unique permise par la biologie et la phylogénie de cette espèce, devrait nous renseigner sur les gènes impliqués dans l'induction de cette galle. Enfin, ce mode de vie au sein du genre *Caloptilia* concernerait de nombreuses espèces encore non décrites formant avec *C. cecidophora* un groupe monophylétique, ce qui indique une possible radiation évolutive.



**Antoine GUIGUET** (IRBI, CNRS-Univ. Tours)

« *J'ai particulièrement apprécié l'émulation que suscite le colloque Biotechnocentre au sein des doctorants. La diversité des thématiques abordées et le haut niveau de qualité des présentations autant que des posters ont*

*été très stimulants. La convivialité de ce colloque le rend en plus très agréable.* »