

Les doctorants à l'honneur au 28^e colloque

Animée par la volonté 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'École 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 2015. 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 six prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches.

Les membres du bureau de l'École Doctorale 549 SSBCV et des Conseils d'Administration, Scientifique et Technique de Biotechnocentre, remercient vivement tous les doctorants qui ont participé au 28^{ème} Colloque. Nous avons tous relevé 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 prochain colloque qui se tiendra à Seillac les 13 et 14 octobre 2016.



28^e colloque Biotechnocentre - Doctorants ED549 - 2015

• Prix « Communication orale »

La voie IL-33/ST2 semble essentielle au développement de la Malaria Cérébrale Expérimentale

La Malaria Cérébrale est la complication la plus sévère suite à l'infection par *Plasmodium falciparum*, responsable approximativement de 800,000 morts chaque année. Chez un modèle murin de cette complication, infecté par *Plasmodium berghei* ANKA (PbA), une surexpression de l'interleukine-33 (IL-33) dans le cerveau a été observée. L'objectif de nos travaux est de déterminer l'implication de la voie IL-33/ST2 dans les mécanismes inflammatoires responsables du développement de la Malaria Cérébrale Expérimentale (ECM). Les souris déficientes pour le récepteur ST2 (ST2^{-/-}), présentent un phénotype de résistance au développement de la pathologie avec une absence d'atteintes neurologiques et une circulation cérébrale préservée. Cette résistance est associée à une diminution de l'activation de l'endothélium vasculaire et une réduction du recrutement dans les microvaisseaux cérébraux des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ activés. Il semblerait donc que le contexte inflammatoire cérébral responsable de l'ECM soit dépendant de la voie IL-33/ST2.



Flora REVERCHON (INEM, UMR7355 CNRS-Univ., Orléans)

« Le 28^e Colloque de Biotechnocentre réunit des Sciences de tous horizons, propices aux échanges et à l'ouverture d'esprit ! Les rencontres et futures collaborations mûrissent dans un environnement de convivialité, riche en anecdotes des plus expérimentés. Il n'y a aucune barrière, aucun jugement, nous sommes tous réunis autour de notre passion commune, la Science ! Je le recommande à tous les nouveaux doctorants ! »

• Prix « Communication orale »

Dynamics of the five CK receptors in apple tree challenged with pathogens

Les cytokinines (CK) sont des hormones végétales largement impliquées dans les interactions biotiques. Le but de notre étude est de mettre en évidence l'implication des CK dans l'interaction entre le pommier *Malus x domestica* et la bactérie pathogène *Erwinia amylovora*. L'étude de la signalisation CK est donc requise pour mieux comprendre leur rôle dans la réponse aux pathogènes. La caractérisation des 5 récepteurs aux CK a révélé que leur localisation au RE est modulée par un signal CK, qu'ils peuvent interagir entre eux spécifiquement comme homodimères ou hétéridimères et ont des profils différents de perception des CK. Pour la première fois nous montrons qu'*Erwinia amylovora* produit des CK et que celles-ci activent un récepteur aux CK, suggérant fortement leur implication dans cette interaction.



Dimitri DAUDU (EA2106, Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Univ. Tours)
« Biotechnocentre permet d'appréhender la multidisciplinarité des thématiques de recherche en Région Centre. Il donne l'opportunité aux doctorants de présenter leurs travaux de thèse dans une atmosphère conviviale, ce qui favorise les échanges scientifiques. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Stat5 et cellule souche leucémique : conception d'inhibiteurs chimiques et évaluation pharmacologique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif qui touche les cellules souches hématopoïétiques et a pour origine le gène de fusion BCR-ABL issu de la translocation chromosomique t(9,22). Ce gène conduit à l'expression de la kinase BCR-ABL qui active de multiples voies de signalisation dont les facteurs de signalisation Stat5a et Stat5b (Signal Transducers and Activators of Transcription 5a/5b). L'inhibition de Stat5a et Stat5b contribuerait à supprimer la survie, l'autorenouvellement des cellules souches leucémiques et la résistance de ces cellules envers l'Imatinib, le traitement de première ligne de la LMC. Une série de molécules issues de notre chimiothèque a été testée sur Stat5 par le Dr. Fabrice Gouilleux (équipe LNOX, UMR GICC 7292) et l'une d'elle, nommée



CP196i, a été identifiée comme un lead chimique capable d'inhiber la phosphorylation de Stat5 et la croissance de cellule de LMC. La synthèse d'analogues du CP196i nous permet la conception d'inhibiteurs de STAT5 présentant une activité anti-leucémique améliorée.

Ludovic JUEN (IMT Equipe 4 GICC, UMR 7292 CNRS-Univ., Tours) NCC, Inserm U1069, Univ., Tours)

« Le colloque BioTechnoCentre est une excellente opportunité de s'ouvrir à la recherche menée en région Centre. Il est offert aux doctorants la chance de présenter leurs travaux de thèse dans une atmosphère chaleureuse et un cadre magnifique. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Construction modulable d'immunoconjugués homogènes

Les immunoconjugués combinent la spécificité d'un anticorps monoclonal (MAb) et l'activité d'une molécule d'intérêt (principe actif ou sonde fluorescente), via un linker hétérobifonctionnel judicieusement élaboré. Notre technologie de greffage, bioorthogonale, consiste à introduire le linker à la place des ponts disulfures interchaînes, après réduction de ces derniers. Ce procédé devrait pallier les points faibles des précédents ADC (Antibody Drug Conjugate) et aboutir à un immunoconjugué homogène avec un DAR (Drug to Antibody Ratio) de 4 contrôlé, sur tout MAb natif, aboutissant à une

fenêtre thérapeutique optimisée (greffage d'un principe actif) et à des kits de fluorescence reproductibles (greffage d'une sonde). Le linker étant une partie essentielle de cet édifice moléculaire, la mise en place d'une voie de synthèse modulable est nécessaire pour avoir accès à des linkers optimisés pour une application donnée.



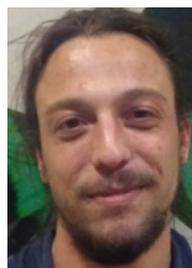
Camille MARTIN (IMT Equipe 4 GICC, UMR 7292 CNRS-Univ., Tours)

« C'est une belle occasion d'élargir ses horizons grâce à la diversité des présentations proposées tout au long des deux journées. C'est également une chance pour nous de pouvoir présenter notre travail tout en passant un agréable moment grâce à l'ambiance très conviviale de ce colloque. »

• **Prix « Affiche » Filière B**

Démonstration fonctionnelle de la nature virale des particules sans ADN de la guêpe parasitoïde *Venturia canescens*

Chez *Venturia canescens*, des particules dépourvues d'ADN produites dans les ovaires accompagnent œufs, lorsqu'ils sont introduits dans l'hôte parasité (une chenille). Ces particules nommées VLP pour «Virus like Particules», ont été décrites comme conférant aux œufs une protection contre la réponse immunitaire de l'hôte parasité permettant ainsi l'éclosion des larves de guêpes dans la chenille. Il a été récemment montré que les VLP sont produites par un virus endogène présent dans le génome de la guêpe. Nos analyses ont montré que la perte de la capacité d'encapsulation d'ADN dans les VLP a fait intervenir une perte sélective de gènes codant pour des composants structuraux des nucléocapsides (ADN viral et protéines de capsides) inactivés par des codons stop. Par ailleurs, l'expression des gènes viraux peut être supprimée par interférence ARN et les résultats préliminaires obtenus suggèrent



que l'expression de certains de ces gènes est sous le contrôle de l'ARN polymérase virale. Cette technique jointe à une batterie de test physiologique va permettre de disséquer les mécanismes de production des VLP et de comprendre leur action.

Matthieu LEOBOLD (IRBI, UMR7261, CNRS-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**

Binding kinetics prediction in virtual screening

Le docking moléculaire joue un rôle de plus en plus important dans les programmes de Drug design. Bien

que les outils de docking puissent prédire avec précision le mode de liaison d'un ligand dans le site actif d'une protéine, l'évaluation de l'affinité de liaison est toujours un problème majeur. Une des limitations les plus importantes est le traitement de la flexibilité des protéines lors de l'amarrage. En outre, la plupart des fonctions de scoring sont souvent corrélées avec des données basées sur les activités sans tenir compte de la cinétique de liaison de ligand (koff et kon).



Ce travail vise à développer une nouvelle méthode *in silico* pour améliorer les performances du docking en tenant compte la flexibilité de la protéine et prédire les constantes de cinétique via la dynamique moléculaire.

Abdennour BRAKA (ICOA/CBM, CNRS, Univ. Orléans)

« Le Biotechnocentre ouvre un espace d'échanges de savoirs et des méthodes en croisant des chercheurs des différentes disciplines voisines dans un cadre convivial et chaleureux. Cette expérience a été très enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel. »

• **Prix « Affiche » Filière A**

Effets opposés de deux alarmines, l'IL-1a et l'IL-33, dans l'inflammation pulmonaire induite par l'ozone

L'ozone est un composant majeur de la pollution environnementale et cause un syndrome d'hyper-réactivité bronchique, semblable à celui retrouvé dans l'asthme. L'inflammation pulmonaire induite par l'ozone chez la souris est caractérisée par la présence de lésions au niveau du tissu épithélial bronchique, une déstabilisation de la barrière épithéliale, l'augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires et l'infiltration des neutrophiles. L'expression des deux alarmines, l'interleukine 1a (IL-1a) et l'interleukine 33 (IL-33) est augmentée chez les souris C57BL/6 contrôles exposées à l'ozone. Ici, nous posons la question du rôle de ces deux alarmines, l'IL-33, à travers son récepteur, ST2, et l'IL-1a, durant l'inflammation pulmonaire induite par une exposition à l'ozone durant 1h à 1ppm.

Nos résultats suggèrent un rôle protecteur de la voie de l'IL-33/ST2 et un rôle proinflammatoire de l'IL-1a. Notre hypothèse est que l'ozone provoque une déstabilisation au niveau de la barrière épithéliale bronchique qui induit une production de signaux de danger, mais aussi d'alarmines. Suite à ces signaux, de nombreuses cellules de cette barrière se nécrosent et relarguent différentes molécules, notamment l'IL-1a et l'IL-33. Nous



cherchons désormais à comprendre quels sont les rôles de ces molécules, au niveau de l'induction et/ou la réparation du dommage causé au niveau des bronches, ainsi que dans le recrutement des neutrophiles.

Chloé MICHAUDEL (INEM, UMR7355 CNRS-Univ., Or-

léans)

« Le biotechnocentre m'a permis de découvrir d'autres strates de la sciences dont je n'étais pas familière et donc d'éveiller ma curiosité. J'ai pu échanger avec des gens venant d'horizons différents, afin de faire évoluer les perspectives de mes recherches, surtout d'un point de vue technique. »

• **Prix « Affiche » Filière D**

La parentalité chez les termites : comment le roi et la reine investissent dans leur descendance chez deux espèces de termites invasive et native en France ?

Les soins parentaux permettent aux individus d'augmenter la survie de leur descendance et donc leur chance de transmettre leur patrimoine génétique. Dans notre étude nous avons étudié l'investissement du couple royal de termite dans sa descendance chez deux espèces : une invasive (*Reticulitermes flavipes*) et une native (*Reticulitermes grassei*). Grâce à un dispositif optimisé par nos soins nous avons suivi 300 couples royaux issus de leur environnement naturel. Un suivi photographique et vidéographique durant les six mois suivant le croisement des individus nous a permis de comparer la dynamique de ponte et les interactions comportementales au sein de chaque couple entre ces deux espèces. Nous avons ainsi observé que *R. grassei* pont moins mais plus tôt que *R. flavipes*, qu'elle survit moins longtemps, et qu'elle prend plus soin des œufs que de ses juvéniles contrairement à *R. flavipes* qui présente le schéma de soin parental inverse. Nous en avons ainsi conclu que *R. flavipes* a un meilleur succès de fondation colonial que *R. grassei*, ce qui pourrait



expliquer en partie son fort potentiel invasif en France. Nous avons également conclu que les reproducteurs de ces deux espèces présentent un système de soin biparental, relativement rare chez les insectes et dans le règne animal.

Lou BROSETTE (IRBI, UMR7261, CNRS-Univ. Tours)

« Le colloque Biotechnocentres est une occasion de découvrir les travaux scientifiques réalisés dans la région dans d'autres domaines que le nôtre. Cela permet d'ouvrir son esprit à d'autres visions de la science et à d'autres méthodes de réflexion qui peuvent être bénéfiques par la suite dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire d'une problématique par exemple. Je rajouterai également que les événements gratifiants les étudiants en thèse sont relativement rares, j'ai donc apprécié l'effort de Biotechnocentres pour mettre en avant le travail des jeunes chercheurs. »