

ACTES
du
35^{ème} Colloque
BIOTECHNOCENTRE

19-20 octobre 2023
La Ferme de Courcimont
(Nouan le Fuzelier)

Avec le concours du Conseil Régional



Luigi AGROFOGLIO, Université d'Orléans, luigi.agrofoglio@univ-orleans.fr - Christian ANDRES, Université de Tours, andres@med.univ-tours.fr – Catherine BEAUMONT, INRAE Université de Tours, catherine.beaumont@inrae.fr - Hélène BENEDETTI, CBM CNRS Orléans, helene.benedetti@cnrs-orleans.fr – Marc BERTRAND, Technologie Servier, mab.marc.bertrand@gmail.com - Franck BRIGNOLAS, Université d'Orléans, franck.brignolas@univ-orleans.fr - Bertrand CASTAING, CBM CNRS Orléans, castaing@cnrs-orleans.fr - Jean-Claude CHENIEUX, Université de Tours, chenieux@univ-tours.fr – Jean-Louis DACHEUX, INRAE CNRS Nouzilly, jean-louis.dacheux@orange.fr – Catherine DAGORN-SCAVINER, catherine.dagorn-scaviner@orange.fr – Agnès DELMAS, CBM CNRS Orléans, agnes.delmas@cnrs-orleans.fr - Florian GUILLOU, INRAE Université de Tours, florian.guillou@univ-tours.fr - Nathalie GUIVARCH, Université de Tours, nathalie.guivarch@univ-tours.fr – Philippe LOISEAU-DUBOSC, Conseil Régional, philippe.loiseau-dubosc@centrevallde Loire.fr - Denis MARCHAND, polepharma, denis.marchand@polepharma.com - Michel MONSIGNY, CNRS-Université d'Orléans, monsigny@cnrs-orleans.fr – Aurélien MONTAGU, Le Studium, aurelien.montagu@lestudium-ias.fr - Thierry MOREAU, Université de Tours, thierry.moreau@univ-tours.fr – Emilie MUNNIER, Université de Tours, emilie.munnier@univ-tours.fr - Gilles PILATE, INRAE Ardon-Orléans, gilles.pilate@inra.fr - Henri SALMON, INRAE Nouzilly, hsalmoncr@gmail.com – Dieudonnée TOGBE, CNRS Université d'Orléans, dieudonnee.togbe@cnrs-orleans.fr - Marie- Claude VIAUD-MASSUARD, Université de Tours, marie-claude.viaud-massuard@univ-tours.fr

Présidente : Catherine TARAGNAT, INRAE, Nouzilly-Tours, catherine.taragnat@inrae.fr

Secrétariat : Nathalie RICHE, Université de Tours, biotechnocentre@sfr.fr

Table des matières

Edito de la Présidente de Biotechnocentre	pages 3
Liste des Conférences	pages 4 et 5
Résumé des conférences	pages 6 à 33
Liste des Pitches de poster	pages 34 à 35
Liste des Posters	pages 36 à 40
Résumé des Posters	pages 41 à 89
Liste alphabétique des résumés	pages 91
Pages pour prise de notes	pages 92 à 100
Programme du colloque	pages 101 et 102

Chères et chers collègues,

Chères doctorantes, chers doctorants,

Nous voilà de nouveau réunis pour le 35^{ème} colloque annuel de Biotechnocentre des 19 et 20 octobre qui annonce un programme alléchant. Très attachés à offrir une diversité thématique, nous accueillerons des conférenciers de différentes disciplines et diverses provenances. Nous mettrons aussi en valeur les recherches menées en Région Centre Val de Loire avec un focus sur le programme de recherche Ambition-Recherche-Développement (ARD) Biomédicaments et le labex MabImprove. Une des particularités de ce colloque repose sur le partenariat que Biotechnocentre a noué avec l'Ecole Doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant, il y a plus de 10 ans, et qui nous permet d'accueillir environ 60 doctorants créant un dynamisme rafraichissant entre communications orales, pitches et posters. Cette année, un air de voyage soufflera lors de la présentation des séjours effectués par les premiers doctorants sélectionnés pour une mobilité européenne. Une place sera également faite pour illustrer les rapprochements possibles entre recherche, innovation et entrepreneuriat et stimuler ainsi la créativité.

Plus tôt dans l'année, deux rendez-vous ont été organisés autour de thèmes mettant en lumière des enjeux sociétaux. Pour le premier, qui s'est déroulé le 13 avril à Blois, les RTR Biotechnocentre, Entomocentre et MIDI ainsi que l'ARD Sycomore ont croisé leurs regards sur « Vigilance Environnementale : détecter, prévoir, agir ». Treize conférenciers ont ainsi éclairé les défis auxquels nous faisons face, liés au changement climatique, à la perte de biodiversité, à la pollution ou encore à la dégradation des habitats naturels qui menacent la santé humaine, animale ainsi que les écosystèmes qui nous accompagnent. Le deuxième rendez-vous a convoqué un acteur plein d'avenir sur le devant de la scène : l'ARN lors de la journée thématique du 23 juin à Joué les Tours « Les mille et une facettes de l'ARN ». Neuf conférenciers nous ont permis d'explorer l'ARN sous toutes ses formes, des archées à l'espèce humaine en passant par le règne végétal, jusqu'aux applications thérapeutiques en y ajoutant une vision sociétale sur la crainte et l'espoir qu'il suscite.

Cette année, le colloque aura une saveur particulière car il marque la fin des deux conventions successives du RTR Biotechnocentre établies avec la Région depuis 2014 jusqu'à la fin décembre. Il nous faudra un peu de patience pour connaître le sort réservé aux RTR dans les prochaines années. Mais d'ores et déjà, nous pouvons affirmer que l'aventure RTR que nous avons connue a été enthousiasmante, riche de rencontres, d'échanges et de savoirs et nous remercions la Région du soutien sans faille qu'elle nous a accordé. Nous espérons que Biotechnocentre aura la chance de continuer sa route.

Enfin, au nom du conseil d'administration de Biotechnocentre, j'adresse également mes remerciements aux Universités d'Orléans et de Tours, au CNRS, à INRAE ainsi qu'aux entreprises Agrobio, GlycoDiag, GreenPharma, Néovirtech et Beauval Nature qui soutiennent fortement nos actions.

Merci également à vous, membres du CA de Biotechnocentre, intervenants et participants à notre colloque et/ou JT. Grâce à vous, notre réseau connaît une vie dynamique et permet de mettre en lumière la recherche régionale.

Il me reste à vous souhaiter un colloque convivial, passionnant, des échanges fructueux et des rencontres enrichissantes.

Bien à vous,

Catherine Taragnat

Présidente de Biotechnocentre

Conférences

(Numérotation selon le déroulé du colloque)

1. Stockage numérique : La Révolution de l'ADN

Stéphane Lemaire, UMR7238 Sorbonne Université, CSO & Co-Founder BIOMEMORY

2. Ecole Doctorale SSBCV549 : Coopération fonctionnelle entre différents anticorps anti-FP4 dans la Thombopénie induite par l'héparine ?

Filière A : Sandra Billy, EA4245 T2I, Université de Tours

3. Intra-Domain Cysteines (IDC), a New Strategy for the Development of Original Antibody Fragment-Drug Conjugates (FDCs).

Filière B : Louis Jolivet, ISP UMR 1282, INRA, Team BioMAP, Université de Tours

4. Ecole Doctorale SSBCV549 : Effect of phytocannabinoids on inflammatory gene expression deregulation in major PBMC subsets of efficiently treated HIV-infected patients.

Filière C : Clémence Couton, Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans

5. Des champignons et des biomolécules

Nicolas Papon, Parasitologie et Mycologie Médicale, Faculté de Santé, Université d'Angers

6. LabEx MABImprove : douze premières années d'existence qui ont déjà profondément marqué la Touraine et la région CVL

Hervé Watier, Faculté de médecine, Tours, France

7. Des fragments d'anticorps pour contrôler la reproduction sans injecter d'hormone

Eric Reiter, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly

8. Cellules usines de levure et ingénierie métabolique pour la bioproduction d'anticancéreux d'origine végétale

Nathalie Guivarc'h, EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Université de Tours

9. Spectrométries optiques moléculaires pour le contrôle en ligne des bioprocédés industriels

Igor Chourpa, Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, France

10. De l'innovation thérapeutique à la création d'entreprise

Marie-Claude VIAUD-MASSUARD PU, Inserm U1100 - CEPR, UFR de Médecine, Tours

11. Le S-métolachlore et la Cyperméthrine dérégulent le développement, les paramètres de fertilité et le métabolisme de la descendance chez la souris

Filière D : Loïse Serra, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly

12. NMNS/ISP Dual intra- and extracellular release of monomethyl auristatin E from a neutrophil elastase-sensitive antibody-drug conjugate in a HER2 breast cancer model

Filière E : Emmanuel Douez, Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours

13. Rational Design of Versatile and Highly-Luminescent Lanthanide(III)-Based Probes for Optical Imaging in the NIR-II Window».

Filière C : Codruda Badescu, CBM, CNRS, Orléans

- 14. Décrypter les interactions sociales chez la souris.**
Lucie Pellissier, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly
- 15. Identification of active compounds in insect oils and in vegetable oils from Brazilian endemic plants**
Alessandra Lopes de Oliveira, invitée Studium, ICOA-CNRS, Université d'Orléan, Frances
- 16. Technologie d'encapsulation sur base de chlorophylle.**
Pierre Daligaux, Laboratoires ERIGER, 33 Rue Augustin Fresnel, 37170 Chambray-lès-Tours
- 17. Caractérisation fonctionnelle de variants du gène *DPYSL5* impliqués dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales.**
Filière A : Florence Desprez, UMR1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours
- 18. Ecole Doctorale SSBCV549 : The deadly dance of alveolar macrophages with Influenza A virus**
Filière B : Camille David, CEPR, INSERM, Université de Tours
- 19. Neolectins, towards new tools for selective sugar targeting.**
Filière C : Nastassja Burrini, Université d'Orléans, ICOA, CNRS, UMR7311, F-45067 Orléans
- 20. Why do we study protein SUMOylation?**
Marcin Suskiewicz, CBM, CNRS, Orléans, France
- 21. De Star Wars aux voitures autonomes**
Paul Cléménçon, IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours
- 22. Polyphenol-enriched grape cane extracts from Euro-American hybrids as promising cosmetic ingredients**
Manon Ferrier, EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) Université de Tours
- 23. Etude métabolomique de plantes ornementales dans un objectif de valorisation**
Audrey le Cabec, ICOA UMR 7311, Université d'Orléans
- 24. Utilisation d'outils de prédiction thermodynamique dans la compréhension des systèmes eutectiques pour l'extraction de la spiruline**
Mervé Yagmur, EA 7502 SIMBA, Faculté de Pharmacie, Université de Tours, France
- 25. Single domain intrabodies specifically targeting the follicle-stimulating hormone receptor affect receptor signaling and trafficking.**
Pauline Raynaud, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly
- 26. L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière.**
Christelle Rivas, *adresse*
- 27. Investigation multi-échelle du cerveau : de la microscopie à rayons X à la microscopie électronique.**
Alexandra Pacureanu, European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble

RESUMES DES CONFERENCES

Stockage numérique : La Révolution de l'ADN

Stéphane Lemaire



Le stockage des données numériques est un défi majeur pour la préservation des données de nos entreprises, de nos administrations et de notre histoire personnelle et culturelle. Le stockage de données sur ADN est une technologie émergente susceptible de remplacer nos supports numériques actuels fragiles, encombrants et énergivores. Nos technologies bio-inspirées DNA Drive et Biodata permettent de stocker de l'information numérique sur de grandes molécules d'ADN double brin, biocompatibles et biosécurisées. Biodata est une technologie biosourcée d'écriture des données numériques sur ADN présentant de nombreux avantages par rapport aux technologies actuelles de synthèse d'ADN par des voies chimiques ou enzymatiques. DNA DRIVE permet une organisation physique multi-échelle des données et permet un stockage illimité, compact, et stable pour des millénaires sans aucun apport énergétique. Nos preuves de concept de ces technologies, le stockage sur ADN de textes historiques français, seront présentées.



<https://www.linkedin.com/in/stephane-lemaire-PhD/>

<https://www.biomemory.com/>

<http://www.lcqb.upmc.fr/>

<http://twitter.com/SLemaire75>

stephane@biomemory.com



Coopération fonctionnelle entre différents anticorps anti-FP4 dans la Thrombopénie induite par l'héparine ?

S. Billy¹, C. Vayne^{1,2}, N. Charuel¹, L. Coënon¹, M. Atsouawe¹, C. Pouplard^{1,2}, Y. Gruel^{1,2}, J. Rollin^{1,2}.

(1) Université de Tours, EA4245 T2I, Tours. (2) CHRU de Tours, Service d'Hématologie-Hémostase.

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare mais grave des traitements hépariniques, fréquemment associée à des thromboses. Les anticorps (Ac) d'isotype IgG dirigés contre le facteur plaquettaire 4 modifié par l'héparine (anti-FP4/H) jouent un rôle central dans la TIH, en activant les plaquettes et les leucocytes via le récepteur FcγRIIA. Certains patients développent simultanément des Ac d'isotype IgG dirigés contre le FP4 natif (anti-FP4) mais leur implication dans la physiopathologie des TIH reste peu connue. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude a été d'évaluer l'impact de la présence conjointe des 2 types d'Ac, anti-FP4/H et anti-FP4, sur l'activation cellulaire et la formation de thromboses. Pour cela, deux Ac monoclonaux chimériques, un anti-FP4/H (5B9) et un anti-FP4 (1E12), mimant ceux développés chez les patients atteints de TIH ont été utilisés.

5B9 (20 µg/mL) induit typiquement une activation des plaquettes uniquement en présence de concentrations thérapeutiques d'héparine. Mais lorsqu'il est co-incubé avec une très faible concentration d'1E12 (0,5 µg/mL), une activation plaquettaire significative en l'absence d'héparine est observée. Cette coopération fonctionnelle entre ces deux Ac spécifiques du FP4 est Fc-dépendante puisqu'elle est inhibée par IV.3, Ac qui bloque FcγRIIA. De plus, cette activation n'est pas observée si les fragments Fab'2 de 1E12 et 5B9 sont testés. Cette coopération pourrait résulter d'une augmentation significative de la fixation de 5B9 à la surface des plaquettes en présence de 1E12, comme nous l'avons montré en CMF. De plus, 5B9 augmente aussi la fixation de 1E12 à la surface des plaquettes. Dans un modèle de thrombose *ex vivo* en conditions de flux, lorsque du sang total est incubé sans héparine avec 5B9 et une faible concentration de 1E12, de nombreux agrégats leucoplaquettaires riches en fibrine, et similaires à ceux obtenus lorsque 5B9 est incubé seul en présence d'héparine, sont observés.

Pour la première fois, nous avons démontré l'existence d'une coopération fonctionnelle entre des anticorps anti-FP4 de spécificité différente. Bien que les mécanismes moléculaires à la base de cette synergie soient encore inconnus, nos résultats soulignent le rôle majeur des fragments Fc des deux types d'anticorps. Ces résultats suggèrent que la présence conjointe d'IgG anti-FP4 et anti-FP4/H pourrait favoriser l'activation plaquettaire et le risque de thromboses au cours de la TIH, même après arrêt de l'héparine.

Mots clés : Thrombopénie induite par l'héparine, Plaquettes, Anticorps, Thrombose.

Intra-Domain Cysteines (IDC), a New Strategy for the Development of Original Antibody Fragment-Drug Conjugates (FDCs)

Louis Jolivet^{1,†}, Imène Ait Mohamed Amar^{2,†}, Catherine Horiot¹, Fanny Boursin¹, Cyril Colas^{3,4}, Stéphanie Letast², Caroline Denevault-Sabourin², Emilie Allard-Vannier⁵, Nicolas Joubert^{2,*} and Nicolas Aubrey¹

1 ISP UMR 1282, INRA, Team BioMAP, Université de Tours, France.

2 GICC EA7501, Team IMT, Université de Tours, UFR de Médecine, France.

3 ICOA UMR 7311, Université d'Orléans, CNRS, France.

4 CBM UPR 4301, CNRS, Université d'Orléans, France.

5 NMNS EA 6295, Université de Tours, France.

† These authors contributed equally to this work.

Antibody-drug conjugates (ADC) are the pinnacle of vectorized chemotherapy against cancer, with 14 approved ADCs worldwide and hundreds more under clinical trials. However, most ADCs are derived from a full immunoglobulin-G (IgG) and are associated with suboptimal solid tumor penetration and Fc-mediated toxicities. Antibody fragment-drug conjugates (FDC) could thus be an alternative. Nevertheless, innovative solutions are needed to implant conjugation sites on the single chain fragment variable (scFv) format, which is the backbone from which many other antibody formats are built. In addition, the bioconjugation site has an utmost importance to optimize bioconjugates.

Considering these observations, here we assess the impact of different locations of a site-specific bioconjugation motif on variable domains in eight engineered anti-HER2 scFv (H0C2-S1 to H0C2-S8) produced in CHO cells. For this purpose, we explored different positions for the incorporation of two cysteines in these scFv using two strategies (linear vs conformational). We evaluated on each scFv the impact on proteins characteristics and the controlled bioconjugation process of a single monomethyl auristatin F (MMAF) molecule.

Our results showed no proteolysis issue and satisfying production yields in CHO cells for new scFv H0C2.S1 to H0C2.S8. Four scFv (H0C2.S3 to H0C.S6) displayed excellent bioconjugation ability, on which we evaluated the integrity, the affinity to HER2, the stability, and the cytotoxicity *in vitro*, on both native and conjugated forms. In comparison to previously described 4D5.2-MMAF, two new fragment-drug conjugates (FDCs), H0C2.S4-MMAF and H0C2.S6-MMAF, exhibited enhanced ability to kill *in vitro* HER2-positive SK-BR-3 cells at picomolar concentrations while sparing HER2-low MDA-MB-231 cells.

Until recently most innovation in the ADC field involved the chemical part of the ADC. This work represents an important optimization step in the design of more complex and effective conjugates towards future *in vivo* translation to evaluate their full potential. Protein engineering for control bioconjugation and high loading payload are on the rise, in particular for new vector format based antibody.

Keywords: (5 max) drug delivery, antibody-drug conjugate (ADC), fragment-drug conjugate (FDC), molecular engineering, bioconjugation

Effect of phytocannabinoids on inflammatory gene expression deregulation in major PBMC subsets of efficiently treated HIV-infected patients

Clémence COUTON^{1,2}, Mohammed BERGOUG¹, Elodie VILLALONGA¹, Chloé ROBIN¹, Alexis PATOU¹, Barbara DE DIEULEVEULT², Thierry PRAZUCK^{2,1}, Laurent HOCQUELOUX^{2,1}, Lucile MOLLET¹

¹ CBM - Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, affiliated with the Université d'Orléans - Pôle Universitaire Centre Val de Loire, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans Cedex 2, France.

² Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Régional d'Orléans-La Source CHRO, Orléans, France.

We previously showed the deregulation of autophagic gene expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of efficiently treated people with HIV (PWH). Since impaired autophagy can lead to deregulation of inflammation, we investigated inflammation transcript levels in isolated CD4+, CD8+ lymphocytes and monocyte-enriched fractions of antiretroviral therapy (cART)-treated PWH. To go further we performed the same assays in PWH under cART that were taking different cannabidiol-rich (CBD) dietary complements as phytocannabinoids have been reported to induce pro-autophagic and anti-inflammatory effects.

Preliminary results were obtained from uninfected blood donors, PWH and PWH taking CBD. Transcripts were quantified by RT-droplet digital PCR, and compared using Kuskal-Wallis and post-hoc Mann-Whitney U tests and Linear Discriminant Analysis (LDA).

When compared to HIV negative donors, PWH's T4 lymphocytes show an increase of *IL-1β*, *IL-8*, *TNFα* and *IL-10* mRNA expression whereas PWH+ the high concentration CBD group show no significant difference. In the monocytes enriched-fraction, *TNFα* mRNAs are also overexpressed when compared to uninfected donors. When compiling every gene expression data in every cellular subset, the LDA allows us to classify 84,3% of the patients and bloods donors in their accurate groups. Amongst the 6 evaluated cytokines, the most discriminant ones are *IL-8* and *IL-1β* transcripts.

To conclude, linked to our previously observed autophagy deregulations, cART-treated PWH display altered inflammation transcript levels in all cellular subsets studied. Moreover, CBD-rich food additive intake could restore some inflammation expression levels. Autophagy parameters will also be documented. A randomized, double blind clinical trial is currently underway to better characterize the effects of a controlled dose pharmaceutical grade high CBD on virologically controlled PWH. A RNA-Seq analysis will definitely determine the transcript signature associated to CBD medication.

Keywords: HIV, cannabidiol (CBD), inflammation, autophagy

Des champignons et des biomolécules

Nicolas Papon

Infections Respiratoires Fongiques, CHU d'Angers, SFR ICAT, Angers, France.

A l'instar des bactéries, des plantes et de certains organismes marins, les champignons ou « Fungi » synthétisent une vaste quantité de biomolécules spécialisées appelées métabolites secondaires. Ces composés naturels de structures chimiques le plus souvent complexes sont produits grâce à des voies de biosynthèse sinueuses, spécifiques de clades, genres, espèces, voir même de souches fongiques. Ces métabolites spécialisés appartiennent à diverses familles chimiques tels les terpènes, les polycétides, mais aussi les peptides non-ribosomiques et sont avant tout impliqués dans les communications intra- et inter-espèces, dans le développement, l'acquisition du fer, ou encore l'adaptation vis-à-vis de stress physico-chimiques. Depuis maintenant plus d'un siècle, l'Homme a également su tirer profit de nombre de ces biomolécules fongiques à des fins médicales et industrielles.

Dans cet exposé, nous tenterons de résumer les voies évolutives majeures qui ont menées à l'émergence, la diversification, la distribution et parfois l'extinction de ces voies de biosynthèse au sein du règne des Fungi. A l'aide de quelques exemples, nous rappellerons ô combien ces composés naturels impactent aujourd'hui l'activité humaine et son environnement. Cependant, on estime actuellement que moins d'un pour cent de la diversité chimique des métabolites secondaires fongiques serait connue. Fort heureusement, les plus récentes des technologies analytiques et multi-omics apportent aujourd'hui des solutions puissantes en vue de l'identification et de la caractérisation massive de nouveaux composés naturels, en particulier de nouveaux médicaments. Ces stratégies haut-débits émergentes laissent ainsi envisager les perspectives les plus prometteuses en vue d'accélérer les recherches dans ce champs exploratoire.

LabEx MAbImprove : douze premières années d'existence qui ont déjà profondément marqué la Touraine et la région CVL

Hervé Watier

Inserm UMR 1100 CEPR, Université de Tours, CHU de Tours,
coordinateur du LabEx MAbImprove et du programme ARD Biomédicaments

En 2010, le « Grand Emprunt » devenu « Programme Investissements d'Avenir » (PIA) et désormais France 2030, avait pour objectif de relancer l'économie par l'innovation, la recherche et la formation. Lauréat en 2011 de la première vague des Laboratoires d'Excellence, MAbImprove est encore aujourd'hui le seul LabEx porté par l'Université de Tours, et le seul LabEx en biologie-santé dont un établissement de la région CVL soit porteur. Renforcé par la politique régionale de spécialisation intelligente à travers les programmes successifs « Ambition Recherche & Développement » (ARD) Biomédicaments, le LabEx MAbImprove a sans aucun doute transformé le paysage de la recherche biomédicale en région CVL.

A l'heure où se recompose la politique régionale de spécialisation intelligente et où il convient de réfléchir à la façon de s'intégrer dans les stratégies de France 2030, cet exposé fera le point sur les avancées technologiques, scientifiques et médicales que le LabEx MAbImprove et l'ARD Biomédicaments ont permises, et sur les savoir-faire acquis en région. Ce socle scientifique doit permettre de mieux nous projeter dans l'avenir, au-delà du LabEx MAbImprove qui se terminera à la fin de l'année 2025.

Mots-clés : anticorps thérapeutiques, génération d'anticorps, ingénierie protéique, bioinformatique, pharmacologie, biomédicaments, immunoconjugués, intracorps, bioproduction

Des fragments d'anticorps pour contrôler la reproduction sans injecter d'hormone.

Eric Reiter

Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC), Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université de Tours, 37380 Nouzilly, France et Inria, Inria Saclay-Ile-de-France, 91120 Palaiseau, France.

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) constituent la famille de récepteurs la plus abondante dans le génome et représentent également la première classe de cibles thérapeutiques. Une approche émergente pour cibler les RCPG consiste à atteindre des zones du récepteur situées en dehors du site de liaison orthostérique du ligand naturel. Cette stratégie de ciblage est connue sous le nom de modulation allostérique. Les sites orthostériques étant hautement conservés dans les familles de RCPG, produisant souvent des réactions croisées. Au contraire, les sites allostériques offrent une meilleure spécificité d'action tout en préservant les régulations spatiales et temporelles conférées par le ligand naturel. Les modulateurs allostériques peuvent soit augmenter la réponse fonctionnelle aux ligands orthostériques (*i.e* modulateurs allostériques positifs, PAM), soit la diminuer (*i.e* modulateurs allostériques négatifs, les NAM). Des modulateurs allostériques neutres ou silencieux (SAM) ont également été rapportés.

Paradoxalement, malgré l'énorme succès rencontré par les anticorps en tant qu'agents thérapeutiques, seuls deux anticorps thérapeutiques ciblant les RCPG ont été approuvés à ce jour. Les VHH, ou nanobodies, sont de petits fragments d'anticorps dérivés du domaine variable des anticorps à chaîne lourde (HcAbs) des camélidés. Leur petite taille (12 ~ 15 KDa) combinée à leurs caractéristiques structurales uniques (*i.e* CDR3 long, capacité à interagir avec des surfaces concaves et des épitopes cryptiques que les immunoglobulines classiques ne peuvent pas atteindre) en font des outils intéressants pour cibler les RCPG. En particulier, les VHH ont démontré leur capacité à moduler certains RCPG selon un mode allostérique, ils se sont également révélés être des outils intéressants en biologie structurale pour cette classe de récepteurs.

Les VHH spécifiques aux RCPG sont généralement obtenus à partir d'expériences de présentation sur phages, en utilisant des bibliothèques immunes ou synthétiques. Cependant, le processus de sélection et de criblage permettant l'identification de VHH de haute affinité/sélectivité reste très difficile et le taux d'attrition est encore plus élevé lorsque des profils pharmacologiques spécifiques sont recherchés.

Les travaux de notre équipe ont permis de développer des méthodes et des stratégies originales permettant l'identification et la caractérisation de VHH qui se lient aux récepteurs de la FSH et/ou de la LH, deux hormones clés de l'axe reproducteur. Nous avons pu démontrer les propriétés biochimiques et pharmacologiques inédites de ces VHH qui permettent de moduler, positivement ou négativement, la fertilité chez la souris.

Cellules usines de levure et ingénierie métabolique pour la bioproduction d'anticancéreux d'origine végétale

Nathalie Guivarc'h, Vincent Courdavault

Université de Tours, Biomolécules et Biotechnologies végétales EA2106 BBV, Tours, France

Les plantes sont à l'origine de nombreux métabolites spécialisés participant à l'arsenal des principes actifs de médicaments de notre pharmacopée, dont certains impliqués dans les traitements anti-cancer. Actuellement, afin de fournir en quantité ces ingrédients, les ressources végétales utilisées sont issues de la culture en champs. Cependant, cette production répond de plus en plus difficilement à une demande en forte croissance. Elle reste par exemple dépendante de nombreux paramètres liés à la plante tel que son environnement de culture, qui ne peuvent assurer la régularité d'approvisionnement. Dans ce contexte, nombre de médicaments d'origine végétale, sont fréquemment en rupture d'accès et sont de ce fait devenus une priorité nationale pour une production contrôlée et relocalisée sur le territoire. A ce jour, les approches biotechnologiques en culture cellulaire végétale n'ont eu que très peu de succès. Toutefois, des technologies issues de la biologie synthétique offrent une alternative puissante et prometteuse pour la production de principes actifs pharmaceutiques d'origine végétale. Elles reposent notamment sur l'ingénierie métabolique de cellules microbiennes, comme les levures, pour en faire des cellules usines suite au transfert, dans le génome de la levure, des gènes de plantes formant les voies de biosynthèse végétales des molécules d'intérêt. Ces levures modifiées, cultivées en bioréacteur à une échelle industrielle, fournissent alors les molécules végétales naturelles d'intérêt à la demande et indépendamment de la plante. Le développement de ces cellules usines repose, en amont, sur l'identification des voies de biosynthèse, qui a été considérablement accéléré par l'utilisation des sciences « omiques » assistées par des approches relevant de l'IA mais également, en aval, par l'apport du génie des procédés pour les cultures en bioréacteurs. Ce concept général sera présenté à travers des exemples de production en levure de certains anticancéreux originaires de la pervenche de Madagascar ou du podophylle, développés au sein de l'équipe BBV de l'Université de Tours en partenariat avec le groupe industriel Axyntis, dans le cadre du programme de l'ARD Biomédicament.

Spectrométries optiques moléculaires pour le contrôle en ligne des bioprocédés industriels

Igor CHOURPA

La maîtrise de bioprocédés industriels, en particulier ceux concernant la production d'anticorps thérapeutiques (ACT), passe par la possibilité de contrôler une multitude de paramètres, du procédé (CPP comme *critical process parameters*) et de l'ACT produit (CQA comme *critical quality attributes*). Les CPP correspondent aux concentrations des nutriments, de catabolites et à la densité de cellules-usines en suspension. Les CQA correspondent aux caractéristiques des ACT produits (modifications post-transcriptionnelles, état d'agrégation). Le suivi des CPP et CQA en ligne, en temps réel permet d'effectuer les actions correctrices sans jamais quitter les marges de la qualité. Encore plus intéressant est de les mesurer sans prélèvement (*in situ*), en réduisant ainsi les risques et les coûts liés aux analyses et en aidant à mieux comprendre les mécanismes impliqués (approche Quality by Design).

Afin de répondre à de tels besoins, nous nous proposons à développer une solution TAP-SOM (technologies analytiques de procédés par spectrométries optiques moléculaires), dans le cadre d'un projet collaboratif CLIMBIN.

Igor CHOURPA

Fonction : Professeur à l'Université de Tours, UFR de Pharmacie, directeur de l'EA 6295 Nanomédicaments et Nanosondes, responsable du Laboratoire de Chimie Analytique.



Courte biographie

Diplômé de l'Institut de Génie Physique de Moscou en 1992, j'ai réalisé et soutenu mon Doctorat en sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques en 1996, à l'université de Reims Champagne-Ardennes. J'ai été nommé en qualité de maître de conférences (1997), puis comme professeur (2005) de chimie analytique à la faculté de Pharmacie de Tours. Depuis 2005, je dirige l'unité de recherche pluridisciplinaire, devenue en 2012 EA 6295 Nanomédicaments et Nanosondes.

Mon expertise en recherche académique concerne le développement de nanomédecine et d'approches d'analyse des cellules vivantes en utilisant les spectroscopies optiques et l'imagerie spectrale (fluorescence, Raman et Raman exalté de surface). Auteur de plus d'une centaine de publications internationales, j'ai dirigé 12 thèses de doctorat et 4 post-docs. Je possède une longue expérience de coordination de projets de recherche collaboratifs, nationaux et internationaux.

Depuis 2022, je suis Président élu de la Société Française du Génie Biologique et Médical (SFGBM).

De l'innovation thérapeutique à la création d'entreprise

Marie-Claude VIAUD-MASSUARD PU

Inserm U1100 - Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR), Équipe 2 : mécanismes protéolytiques dans l'inflammation

UFR de Médecine, Tours

McSAF est une société DeepTech basée à Tours, spécialisée dans le développement de technologies innovantes pour la modification chimique de protéines. Depuis sa création en 2015, McSAF a développé différentes technologies brevetées (appelées McSAF Inside®) permettant l'obtention d'ADCs (Antibody-Drug Conjugates) homogènes et stables à partir d'anticorps natifs. Le business model de McSAF est de pouvoir licencier ses outils technologiques à des industries pharmaceutiques, des biotech, des CDMO... McSAF propose également des services collaboration de R&D et de prestations.

Filière D

Le S-métolachlore et la Cyperméthrine dérèglent le développement, les paramètres de fertilité et le métabolisme de la descendance chez la souris

Loïse Serra¹, Claire Chevaleyre¹, Christelle Ramé¹, Guillaume Bourdon¹, Claire Mikolajczak¹, Joëlle Dupont¹,
Pascal Froment¹

¹CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, F-37380 Nouzilly, France.

Le S-métolachlore (S-méto) et la cyperméthrine (Cyper) sont des pesticides à effet perturbateur endocrinien et dont les effets sur la fertilité restent encore peu connus. Le S-méto est un herbicide largement utilisé en agriculture (143 tonnes de S-méto ont été achetées en Pays de la Loire en 2020) et l'arrêt de son utilisation est en discussion. La Cyper est un insecticide utilisé au quotidien, aussi bien par les professionnels que les particuliers (ex : antiparasitaires pour chiens et chats).

Des souris Sv129 gestantes ont été exposées à l'une de ces deux molécules (S-méto : 1 mg/kg/j ; Cyper : 9 mg/kg/j). De la naissance des souriceaux jusqu'à l'âge adulte, plusieurs paramètres de développement et de fertilité ont été mesurés : poids corporel (PC), poids du tissu adipeux (TA) et du foie, distance ano-génitale (DAG), poids des gonades et des glandes accessoires, ouverture vaginale (OV).

Le S-méto, montre un PC et un TA pour les femelles F1 plus élevés que le groupe contrôle et une puberté plus précoce. Nous retrouvons chez les descendants (F2), une augmentation du poids de croissance mais aussi une diminution du poids des organes reproducteurs. Enfin, les femelles issues de la 3^{ème} génération (F3) présentent une baisse du PC à la puberté et une puberté plus précoce. L'exposition des femelles gestantes à la Cyper conduit à une augmentation de la mortalité *in utero* et périnatale des F1. Les souris survivantes (F1) présentent une augmentation du PC et une puberté précoce. Chez les mâles F1, le poids du foie et des vésicules séminales sont altérés. Chez les F2, nous avons seulement mis en évidence une augmentation du PC et du TA chez les femelles, par contre les F3 présentent des troubles de la fertilité avec une réduction du poids des ovaires chez les femelles et une diminution de la taille des testicules chez les mâles.

En conclusion, ces deux pesticides ont des effets transgénérationnels et impactent le développement, le métabolisme et les paramètres de reproduction des souris.

Remerciements : Déborah Jaccaz; [Aurélie Gasnier](#); [Flora Martin](#) de l'animalerie rongeurs

Ce travail a été soutenu par la région Centre Val de Loire, projet INDICA

Mots-clés : S-métolachlore, Cyperméthrine, reproduction, développement, souris

Dual intra- and extracellular release of monomethyl auristatin E from a neutrophil elastase-sensitive antibody-drug conjugate in a HER2 breast cancer model

Emmanuel Douez, Imene Ait Mohamed Amar, Steve Huvelle, Stéphanie Letast, Sylvain Henrion, Marie-Claude Viaud-Massuard, Nicolas Joubert, Caroline Denevault-Sabourin, Nicolas Aubrey, Emilie Allard-Vannier

Antibody-drug conjugates (ADCs) are targeted therapies, mainly used in oncology, consisting in a three-component molecular architecture combining a highly potent drug conjugated via a linker onto a monoclonal antibody (mAb), designed for the selective delivery of the drug to the tumor site. The linker is a key component, defining the ADC stability and mechanism of action, and particularly the drug release strategy. In this study, we have developed and synthesized a cleavable linker, which possesses an Asn-Pro-Val (NPV) sequence sensitive to the human neutrophil elastase (HNE), overexpressed in the tumor microenvironment. This linker permitted the site-specific conjugation of the cell-permeable drug, monomethyl auristatin E (MMAE), onto trastuzumab, using a disulfide re-bridging technology. The resulting ADC was then evaluated in vitro. This conjugate demonstrated retained antigen (Ag) binding affinity and exhibited high subnanomolar potency against Ag-positive tumor cells after internalization, suggesting an intracellular mechanism of linker cleavage. While no internalization and cytotoxic activity of this ADC was observed on Ag-negative cells in classical conditions, the supplementation of exogenous HNE permitted to restore a nanomolar activity on these cells, suggesting an extracellular mechanism of drug release in these conditions. This in vitro proof of concept tends to prove that the NPV sequence could allow a dual intra- and extracellular mechanism of drug release. This work represents a first step in the design of original ADCs with a new dual intra- and extracellular drug delivery system and opens the way to further experimentations to evaluate their full potential in vivo.

Keywords: Antibody-drug conjugate (ADC); Anticancer targeted therapy; Cancer; Extracellular release; Human neutrophil elastase (HNE); Tumor targeting.

Rational Design of Versatile and Highly-Luminescent Lanthanide(III)-Based Probes for Optical Imaging in the NIR-II Window

Badescu Singureanu Codruta Christiana,^a Kovalenko Anton,^a Besnard Céline,^b Guénée Laure,^b Pecoraro Vincent L.,^c Petoud Stéphane,^{a*} Eliseeva Svetlana V.^{a*}

^a Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, F-45071 Orléans, Cedex 2, France

^b Laboratory of Crystallography, University of Geneva, 1211 Geneva 4, Switzerland

^c Department of Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109, USA

e-mail: codruta.badescu@cnr-orleans.fr

Lanthanide(III) complexes possess unique optical properties due to their electronic transitions within the shielded $4f$ valence orbitals. Particular attention is given to the lanthanide(III) compounds emitting in the near-infrared (NIR) range since they demonstrate unique perspectives as imaging agents for biological applications [1, 2]. Specifically, luminescence imaging in the near-infrared II (NIR-II, 1000-1700 nm) range is attracting a strong interest among modern *in vivo* imaging techniques due to lower background interference, deeper tissue penetration and higher resolution at greater depths in comparison to the imaging in the NIR-I or visible regions. Considering these advantages, NIR-II imaging opens new perspectives for a broad range of biological applications such as image-guided surgery, precise detection of tumor margins and early detection of a broad range of diseases [1, 3]. Lanthanide(III)-based metallacrowns (MCs) have been proven to be one of the most promising system for the sensitization of lanthanide(III) luminescence in the NIR range and demonstrated exciting biological imaging applications [2, 4-6]. However, today, lanthanide(III) emission in the MCs can only be sensitized using UV light, which can be detrimental to biological systems and unsuitable for *in vivo* optical imaging applications.

In this presentation, we will describe different approaches to tune the photophysical properties of dimeric lanthanide(III)/gallium(III) metallacrowns (Ln(III)/Ga(III) MCs), more specifically, how the range of their absorption/excitation wavelengths can be shifted to the visible or the NIR ranges. Peculiarities of design and synthesis, including strategies to obtain functionalized ligands for the controlled assembly of Ln(III)/Ga(III) MCs, their characterization in the solid state and solution, and studies of photophysical properties will be discussed.

Mots-clés : near-infrared II, bioimaging, lanthanide, metallacrown, optical imaging, synthesis, luminescence spectroscopy

[1] G.-Q. Jin; *et. al. Inorg. Chem. Front.*; **2020**; 7; 289-299; [2] C.Y. Chow; *et. al. J. Am. Chem. Soc.*; **2016**; 138; 5100-5109; [3] J. Cao; *et. al. Front. Bioeng. Biotechnol.*; **2020**; 7; 487-508; [4] S.V. Eliseeva; *et. al.; Chem. Sci.*; **2022**; 13; 2919-2931; [5] I. Martinić; *et. al.; Chem. Sci.* **2017**, 8, 6042-6050 ; [6] I. Martinić; *et. al.; J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8388-8391.

Décrypter les interactions sociales chez la souris

Lucie Pellissier

Equipe BIOS, PRC, UMR CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, Nouzilly, France.

La plupart des mammifères ont adopté un mode de vie en groupes sociaux afin de favoriser l'entraide et la survie de l'espèce. En conséquence, les membres d'une espèce expriment de nombreux comportements sociaux complexes, tout au long de leur vie, comme les comportements parentaux, sexuels ou les interactions entre individus de même sexe. Tous ces comportements mettent en jeu des interactions sociales entre au minimum deux individus. Les interactions sociales sont initiées par la détection du congénère qui mènent soit à un évitement social, soit à l'approche et l'exploration du partenaire, et enfin à la consommation sociale, comme, par exemple, l'accouplement, l'agression, ou les soins aux petits. Bien qu'innés, les comportements sociaux sont également plastiques. Les interactions sociales sont modulées par l'état hormonal, par les expériences sociales vécues au cours du développement de chaque individu, et par des facteurs génétiques et/ou environnementaux. Toutes dérégulations de ces facteurs cruciaux peuvent affecter les circuits neuronaux régissant les interactions sociales et la biochimie du cerveau, et entraîner des changements drastiques pouvant se développer en troubles neurodéveloppementaux, comme les troubles du spectre autistique. Au laboratoire, nous essayons de décrypter comment les capacités sociales sont façonnées par ces différents facteurs internes et externes chez la souris et à l'inverse, comment les interactions sociales influencent la plasticité synaptique et l'adaptation des individus à leur environnement social. De plus, nous nous intéressons au rôle central des récepteurs couplés aux protéines G dans ces processus et en particulier, au récepteur à l'ocytocine.

Mots-clés : interactions sociales, récepteurs couplés aux protéines G, ocytocine, plasticité synaptique

Processes that employ green technology to obtain extracts for use in functional foods and cosmetics

Alessandra Lopes de Oliveira

University of São Paulo (USP), Guest researcher at ICOA, University of Orleans via Le Studium

Email: alelopes@usp.br

The sustainable development goals (SDGs) agreed by 193 United Nations member states establish a new concept of development. The objectives to be achieved by 2030 aim to eradicate poverty, protect the environment and ensure that people live well. The 17 SDGs are interconnected and, in addition to eradicating poverty (SDG 1) and eradicating hunger (SDG 2), these actions aim to ensure well-being for all, at all ages (SDG 3), building resilient infrastructure, industrialization inclusive and sustainable development by promoting technological innovation (SDG 9), protecting and promoting the sustainable use of ecosystems, combating soil degradation, protecting forests and halting the loss of biodiversity (SDG 15).

When we talk about producing natural extracts using clean and green technology, we are addressing SDGs 3, 9 and 15, as we employ technological innovation in the sustainable production of natural extracts. When active principles from forest plants are discovered, we begin to protect them, encouraging their maintenance. Furthermore, new extracts without residues of organic solvents are being generated with the purpose of use in food, pharmaceutical and cosmetic products. In this context, I will present the concepts and operational of two extraction processes that use health-safe and renewable solvents applied to obtain natural extracts (Supercritical Fluid Extraction and Pressurized Liquid Extraction). And finally, Microbiorefinery as a new concept of industrial production.

BIOGRAPHY

She is a Food Engineer with doctorate in Food Engineering. She was a visiting researcher at University of Orleans (ICOA). She is currently a full professor at the Faculty of Animal Science and Food Engineering at the University of São Paulo, Head of the Department and Coordinator of the Postgraduate Program in Food Engineering (PPGEA). She is a supervisor at PPGEA and a member of the International Master Program at University of Bordeaux (UFR of Pharmaceutical Sciences). She is a reviewer for several scientific journals with a safe editorial policy. Develops research in food engineering processes, with systems that use supercritical carbon dioxide and pressurized liquid extraction, working mainly on topics relating to optimization of green processes to obtain natural extracts.

Technologie d'encapsulation sur base de chlorophylle

Pierre Daligaux¹, Marion Escartin¹, Marion Laudou¹, Fabien Legros¹, Johan Fenneteau¹, Gérald Chomat¹, Eric Buchy¹

¹Laboratoires ERIGER, 33 Rue Augustin Fresnel, 37170 Chambray-lès-Tours

L'encapsulation est un processus par lequel on emprisonne une molécule active dans une enveloppe de matériaux afin de produire des particules de différentes tailles allant de l'échelle nanométrique à l'échelle millimétrique. L'objectif peut être la protection de l'actif, le contrôle de sa libération ou la formulation de la molécule active. Différentes technologies d'encapsulation ont été développées ces dernières années, liposomes, ethosomes ou nanosphères qui présentent toutes des avantages et des inconvénients.

Les laboratoires Eriger sont une jeune société tourangelle issue de travaux du programme de recherche Cosmétoscience qui offrent une technologie d'encapsulation innovante : Phytovec®. Cette technologie est basée sur la chlorophylle et permet d'encapsuler une large gamme de molécules actives à une forte concentration. Elle permet ainsi une protection des actifs dans le temps notamment vis-à-vis des UV.

La vitamine A est bien connue dans le domaine cosmétique pour son efficacité mais aussi pour son instabilité. La technologie Phytovec® permet une amélioration de passage transdermique sur cette molécule ainsi qu'une grande stabilité des formulations obtenues. Dans les études *in vivo* l'effet maximum de la vitamine A est obtenue même à faible concentration.

Mots-clés : encapsulation, Vitamine A, chlorophylle, cosmétiques

Caractérisation fonctionnelle de variants du gène *DPYSL5* impliqués dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales

Florence Desprez (1), Dévina C. Ung (1), Sylviane Marouillat (1), Roger Besançon (3), Jérôme Honnorat (3), Frédéric Laumonier (1,2)

(1) UMR1253, iBrain, University of Tours, Inserm, Tours, France

(2) Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France

(3) INSERM U1314 - CNRS UMR 5284 - Institut Neuromyogène (INMG), Université Claude Bernard, Lyon, France

Le gène *DPYSL5* (Dihydropyrimidinase like 5) code pour une phosphoprotéine cytoplasmique qui régule la migration neuronale, le guidage axonal et la croissance neuritique. Deux variants *de novo* faux-sens (p.Glu41Lys, récurrent ou p.Gly47Arg) dans le gène *DPYSL5* ont été identifiés chez 9 patients atteints de déficience intellectuelle sévère avec agénésie du corps calleux. Récemment, un troisième variant *de novo* (p.Glu25Lys) a été identifié chez des individus avec un phénotype clinique similaire. La surexpression de ces formes mutées de *DPYSL5* dans des cultures primaires de neurones entraîne un développement dendritique anormal. Des données antérieures montrent la présence de la protéine *DPYSL5* dans des fractions synaptiques suggérant un rôle dans le neurone mature. L'objectif principal de cette étude est de clarifier le rôle physiologique et pathologique de *DPYSL5* au niveau synaptique. Nous avons étudié des cultures de neurones d'hippocampe de souris transfectées avec des formes de type sauvage (WT) et mutantes de *DPYSL5*-GFP afin d'évaluer leur impact sur le développement et la maturation des synapses. La surexpression de la forme WT-*DPYSL5* provoque une augmentation de la densité synaptique et de la maturation des épines dendritiques. A contrario, le variant p.Glu25Lys n'induit pas d'augmentation du nombre total de synapses et les variants p.Glu41Lys et p.Gly47Arg entraînent une perte d'effet de *DPYSL5* sur la maturation des épines dendritiques. L'évaluation des conséquences de l'inactivation de *Dpysl5* sur l'expression de protéines synaptiques, à l'aide de cerveaux issus de modèles murins transgéniques (*Dpysl5*^{-/-} et *Dpysl5*^{+/-}), a révélé que l'expression de PSD95 et vGLUT1 est altérée chez les souris *Dpysl5*^{-/-} par rapport aux souris WT. Parallèlement, une étude montre que *DPYSL5* induit la mitophagie dans les dendrites en mobilisant la machinerie autophagique. Nous avons constaté une diminution du rapport LC3II/LC3I (marqueur de l'autophagie) chez les souris *Dpysl5*^{WT/Glu41Lys} comparé aux souris WT. Ces résultats démontrent l'implication de *DPYSL5* dans la synaptogenèse, la maturation synaptique et la transmission synaptique excitatrice, et confirment la pathogénicité des mutations de *DPYSL5* à l'origine d'un développement anormal du cerveau.

Mots-clés : *DPYSL5*, troubles du neurodéveloppement, physiopathologie synaptique

The deadly dance of alveolar macrophages with Influenza A virus

Camille David¹, Adeline Cezard¹, Virginie Vasseur¹, Émilie Barsac¹, Benoît Briard¹, Marion Ferreira^{1,3},
Timothée Blin³, Mustapha Si-Tahar¹, Antoine Guillon^{1,2}

¹Centre d'Étude des Pathologies respiratoires (CEPR), Inserm U1100, Université de Tours, Tours, France ;

²Service de Médecine Intensive et Réanimation, Centre hospitalier régional Universitaire (CHRU), Tours, France ;

³Service de pneumologie, Centre hospitalier régional Universitaire (CHRU), Tours, France

Influenza A virus (IAV) infection predisposes to subsequent bacterial superinfection in the lungs. *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) is the main bacteria involved in this co- infection process and promotes a greater pneumonia severity. Among host innate immune players, resident alveolar macrophages (AMs) are essential for lung protection against bacteria. From mice studies, the prominent paradigm claims that influenza infection induces almost total mouse AMs (mAMs) depletion, resulting in an increased vulnerability to secondary bacteria infection. Here, we demonstrate that contrary to mAMs, human AMs (hAMs) are not depleted by IAV *in vivo*. Furthermore, using several *ex vivo* AMs models, we show that IAV infects, replicates, and induces inflammatory response in both mAMs and hAMs. Interestingly, we observed an important difference in the level of Interleukin-1b (IL-1b) cytokine secretion and an exacerbated mortality of mAMs compared to hAMs after IAV infection.

Hence, we demonstrate that AMs from mice and humans are similarly infected by IAV but may have different outcomes regarding cell survival or programmed death. These observations are consistent with the absence of AM depletion in humans with influenza-related pneumonia. Also, our results suggest that AMs depletion cannot fully explain bacterial superinfection post-influenza.

Deciphering the underlying mechanisms may lead to a better understanding of the pathophysiology of bacterial superinfections in influenza-infected patients.

Key words: Alveolar macrophages, Influenza A virus, *Streptococcus pneumoniae*, Superinfection.

Neolectins, towards new tools for selective sugar targeting

Nastassja Burrini^[a], Richard Daniellou^[b], Pierre Lafite^[a]

[a] Université d'Orléans, ICOA, CNRS, UMR7311, F-45067 Orléans, France

[b] Chaire de Cosmétologie AgroParis Tech, 10, rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans, France

Lectins are carbohydrate-binding proteins specific for sugar molecules incorporated in glycosides or glycans at cell surface, playing a critical role in recognition processes at cellular and molecular levels. Engineering of lectins has been a challenge for many years. In our laboratory, a synthetic lectin has recently been developed by engineering a galactofuranosidase, able to recognize and hydrolyse the galactofuranose entity, by removing its catalytic activity and retaining its sugar binding ability, resulting in a "neolectin".¹ Based on this result, we aim at developing a library of neolectins, by selecting glycoside hydrolase selective for targeted carbohydrate structures and turning them into a "neolectin" by site-directed mutagenesis. However, to determine their binding affinity and sugar selectivity, a corresponding library of glycosides has to be synthesized to serve as chemical probes for in-vitro assays. In this context, an original and innovative biocatalytic approach has been chosen as the engineered neolectins are also thioglycoligase able to catalyze the formation of the corresponding S-glycosides.^{2,3} Thus, the neolectins to be assayed as sugars receptors will also serve as biocatalysts to generate their own dedicated chemical probes. Several examples of chemoenzymatic synthesis of such S-glycosides bearing either fluorescent moiety or biorthogonal functions for subsequent coupling will be presented.

1. Daniellou, R; Lafite, P; Seničar, M; Roubinet, B; Landemarre, L; Patent WO2022096829, **2022**.

2. Peyrot, C; Didak, B; Guillotin, L; Landemarre, L; Lafite, P; Lemiègre, L; Daniellou, R; *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 3812-3818.

3. Kurdziel, M; Kopeć, M; Pâris, A; Lewinski, K; Lafite, P; Daniellou, R; *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18, 5582-5585.

Mots-clés : neolectin, glycoside hydrolase, thioglycoligase

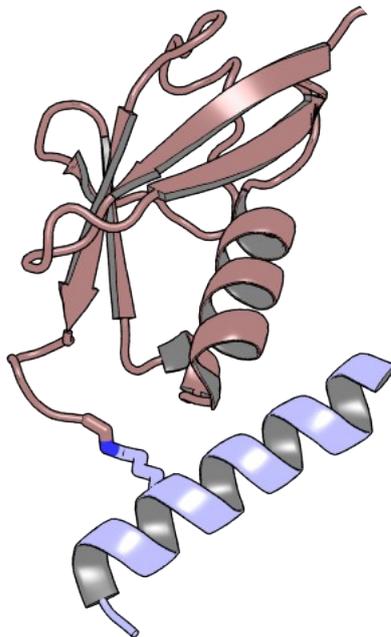
Why do we study protein SUMOylation? Pourquoi étudions-nous la SUMOylation des protéines ?

Marcin J. SUSKIEWICZ, Stéphane GOFFINONT, Franck COSTE, LUCIJA MANCE

L'équipe Modifications post-traductionnelles des protéines et réparation de l'ADN : structure, fonction et dynamique,
Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans, France

English: In this presentation, I will begin by briefly introducing the concept of protein post-translational modifications (PTMs) and the different types of PTMs that occur in living cells. I will then explain protein SUMOylation in more detail and highlight the important questions we are addressing in our ERC Starting Grant project SUMOwriteNread. Our main objective is to understand, using tools from structural biology and related disciplines, how the SUMO modifier is transferred to a protein substrate and what the molecular consequences of this event might be.

Français : Dans cette présentation, je commencerai par introduire brièvement le concept de modifications post-traductionnelles des protéines (PTM) et les différents types de PTM qui se produisent dans les cellules vivantes. J'expliquerai ensuite plus en détail la SUMOylation des protéines et je soulignerai les questions importantes que nous adressons dans notre projet SUMOwriteNread (l'ERC Starting Grant). Notre objectif principal est de comprendre, à l'aide d'outils de biologie structurale et de disciplines connexes, comment le modificateur SUMO est transféré sur un substrat protéique et quelles peuvent être les conséquences moléculaires de cet événement.



European Research Council
Established by the European Commission

Comparaison des propriétés physiologiques de neurones visuels sensibles aux collisions chez le grillon et le criquet.

Mobilité Européenne

Paul Cléménçon, IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours

En enregistrant l'activité neuronale d'un criquet en présence du film Star Wars, les neuroéthologues Claire Rind et Peter Simmons (université de Newcastle) ont remarqué qu'un neurone était particulièrement actif lors des scènes où un vaisseau « volait » vers l'écran. Cette observation, couplée à des analyses supplémentaires, ont permis de caractériser une propriété clé de ce neurone : il réagit spécifiquement à l'arrivée imminente d'un objet en approche (un danger), comme un prédateur ou un obstacle avec lequel l'insecte s'apprête à rentrer en collision. C'est ce que l'on appelle un *looming stimulus*. On retrouve des neurones sélectifs au looming chez de nombreuses espèces, des insectes aux humains, qui évaluent le temps restant avant une collision en se basant sur la taille et la vitesse d'expansion de l'objet en approche. Chez le criquet, le neurone LGMD1 (entre autres) réagit au looming et sonne l'alerte. Plusieurs avantages expérimentaux font de ce neurone un modèle pour l'étude de la détection de collision et des calculs dendritiques. Détecter et échapper le plus vite possible à un prédateur, une tâche en apparence simple, pose quelques défis : minimiser les faux négatifs (qui se traduirait par la capture de l'insecte) ainsi que les faux positifs. Les travaux sur le LGMD1 ont conduit à l'implémentation d'algorithmes d'évitement de collision, qui intéressent plusieurs concepteurs automobiles (fabrication de voitures autonomes). Cependant, la connaissance du LGMD1 reste encore partielle. Il a été proposé que les grillons, des insectes de l'ordre des Orthoptères comme les criquets, possèdent un mauvais système visuel, et que la détection des prédateurs ne s'effectuait que par la perception de flux d'air. La comparaison du système de détection visuelle des prédateurs chez un grillon et un criquet permettrait de voir les propriétés computationnelles conservées, et celles qui sont liées à l'écologie. Nous avons conçu un poste d'électrophysiologie et réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires au niveau de la chaîne nerveuse du grillon et du criquet en présence de loomings (vidéos d'expansion de carrés). Nous avons testé différents loomings (différentes vitesses d'expansion, différents contrastes et contrôles) pour caractériser les propriétés de codage. Nos résultats suggèrent la présence de neurones réagissant au looming chez le grillon, mais dont les caractéristiques physiologiques diffèrent avec le criquet. Plusieurs analyses anatomiques (observation de coupes en microscopie électronique et marquage des neurones pour une quantification des ramifications dendritiques) seront nécessaires pour gagner en compréhension dans ce système. Ces résultats auraient des implications en biologie évolutive des systèmes nerveux, et en neurosciences computationnelles.

Grâce au soutien de Biotechnocentre, j'ai pu partir travailler dans le laboratoire du Dr. Claire Rind à Newcastle, où des travaux pionniers sur le système visuel de détection des collisions ont été réalisés. J'ai pu interagir avec des chercheurs.e.s passionnés par la neuroéthologie des insectes, un domaine de recherche qui m'intéresse particulièrement. J'ai découvert (et parfois pratiqué) de nouvelles techniques très utilisées dans ce domaine, allant de l'électrophysiologie (enregistrement de l'activité des neurones), à la modélisation de réseaux de neurones, en passant par l'analyse de clichés de microscopie électronique dans un laboratoire avec l'expertise nécessaire. Le séjour m'a permis de me familiariser plus rapidement avec le système visuel des insectes et de pouvoir tester expérimentalement une hypothèse dans le cadre de mon projet de thèse. En résumé, je remercie vivement Biotechnocentre pour m'avoir donné l'opportunité de faire des rencontres, d'apprendre de nouvelles techniques et de voir le fonctionnement d'un laboratoire dans un autre pays. Mon expérience a été très enrichissante sur le plan professionnel et personnel, et j'encourage, si l'opportunité se présente, les doctorant.e.s à déposer leur candidature pour la mobilité internationale Biotechnocentre.

Polyphenol-enriched grape cane extracts from Euro-American hybrids as promising cosmetic ingredients

Mobilité Européenne

Ferrier Manon^{a,*}, Malinowska M.A.^c, Abdallah C.^a, Garros L.^b, Gémin M-P.^a, Giglioli-Guivarc'h N.^a, Hano C.^b, Lanoue A.^{a,*}

^a EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tours, 31 av. Monge, F37200 Tours, France. * manon.ferrier@univ-tours.fr

^b Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures, INRA USC1328, Université de Orléans, Pôle universitaire d'Eure et Loire, 21 rue de Loigny-la-Bataille, F28000 Chartres, France.

^c Faculty of Chemical Engineering and Technology, Cracow University of Technology, 24 Warszawska St., 31-155 Cracow, Poland.

The demand for natural skincare products has sparked an interest in botanical extracts, which present challenges in ingredient selection due to their complexity. Vine products offer diverse natural substances that hold immense potential for cosmetics. While compounds like *E-resveratrol* and *E-ε-viniferin* have received significant research attention, grapevine contains numerous bioactive polyphenols with unknown biological activities. Complex polyphenol-rich grape cane extracts have shown efficacy against oxidative stress [1], skin aging through tyrosinase inhibition, and delay of skin senescence via sirtuin activation [2]. *Vitis vinifera* L., the domesticated grapevine, with over 10,000 varieties worldwide, offering extensive varietal diversity. UPLC-MS-based metabolomics coupled with multivariate statistics constitutes breakthrough approaches to harness the chemical diversity of large grape germplasm collections including hybrid interspecific producers (*V. vinifera* × *V. sp.*) [3]. In this study, 24 Euro-American interspecific hybrids were analyzed using UPLC-MS to examine polyphenol-rich grape cane extracts. Metabolic phenotypes were established based on relative concentrations of phenolic acids, flavonols, flavan-3-ols, and stilbenoids. During an exchange stay in October-November 2022, in collaboration with Dr. Magdalena Malinowska at Krakow University of Technology, supported by the BTC international mobility grant, the cosmetic potential of these extracts was investigated. Biological *in vitro* assays, including antioxidant activities and skin enzyme inhibition, were conducted. Pairwise correlations explored the relationship between relative levels of individual compounds and biological activities. Cytotoxicity tests using reconstructed epidermis ensured the safety of grape cane extracts for skincare.

Keywords: Metabolomics; polyphenols; biological activity; *Vitis* sp. Euro-American hybrids; cosmetics.

[1] Ferrier; M. et al., 2022, *Molecules*. DOI :10.3390/molecules27134029.

[2] Malinowska; M.A. et al., 2020. *Molecules*. DOI:10.3390/molecules25092203.

[3] Billet; K. et al., 2021, *ACS Sustainable Chem. Eng.* DOI:10.1021/acssuschemeng.0c07875.

Etude métabolomique de plantes ornementales dans un objectif de valorisation

Mobilité Européenne

LE CABEC Audrey¹, ALLARD Pierre-Marie², BRÜELHART Edouard², DEFOSSEZ Emmanuel^{2,3}, CAMPOS Pierre-Eric¹, DESTANDAU Emilie¹

¹Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), UMR 7311, Université d'Orléans, France

²Department of Biology, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

³Institute of Biology, University of Neuchâtel, Switzerland

La région Centre-Val-de-Loire est la deuxième région horticole en France. Cette production de plantes ornementales génère une quantité importante de biomasse, qui peut avoir un fort potentiel en tant qu'ingrédient actif cosmétique, molécule d'intérêt thérapeutique ou phytosanitaire.

Nous nous intéressons aux genres *Clematis*, *Lonicera* et *Euonymus* qui sont largement cultivés en région CVL pour de l'ornement et qui peuvent présenter une grande diversité de composés conduisant à différentes bioactivités comme des activités antioxydante, anti-inflammatoire ou anti-âge (1-3). Afin d'étudier la diversité chimique présente dans ces genres, 37 spécimens de plantes ont pu être récoltés au sein des jardins botaniques de Fribourg et de Neuchâtel grâce à la mise en place d'une collaboration. Ce set de plantes a été complété avec 6 spécimens de plantes cultivées localement en région Centre-Val de Loire au CDHRC (Comité de Développement Horticole de la Région Centre Val de Loire) et à la pépinière Travers. Au total, 28 espèces ont ainsi pu être étudiées.

Cette étude métabolomique, a pour objectif de mettre en avant les différences phytochimiques entre les spécimens, d'identifier des activités biologiques et de corrélérer ces informations. Ainsi, les extraits éthanoliques des plantes ont d'abord été produits puis analysés par UHPLC-HRMS/MS, les compositions phytochimiques ont été associées aux métadonnées (genre, espèce, lieu de culture et activités). Le traitement des données est ensuite réalisé à l'aide d'outils de métabolomique comme les réseaux moléculaires afin de mettre en évidence des corrélations structure-activité. Cette méthodologie permettra d'identifier les facteurs influençant la phytochimie et l'activité biologique dans l'objectif de définir des voies de valorisation adaptées.

Mots-clés : phytochimie, spectrométrie de masse, métabolomique, bioactivités

Références: (1) Kumarasamy Y, Cox PJ, Jaspars M, Nahar L, Wilcock CC, Sarker SD. "Biological activity of *Euonymus europaeus*" *Fitoterapia*, 2003 74(3), 305-7 ; (2) Chawla, R., Kumar, S., & Sharma, A. "The genus *Clematis* (Ranunculaceae): Chemical and pharmacological perspectives" *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 143(1), 116–150; (3) Fang, Z.; Li, J.; Yang, R.; Fang, L.; Zhang, Y. "A Review: The Triterpenoid Saponins and Biological Activities of *Lonicera* Linn." *Molecules*, 2020, 25(17), 3773.

Utilisation d'outils de prédiction thermodynamique dans la compréhension des systèmes eutectiques pour l'extraction de la spiruline

Mobilité Européenne

Mervé Yagmur

Candidature au Soutien BIOTECHNOCENTRE à la mobilité Internationale

Dans le cadre du projet de thèse intitulé « Étude multi-échelle d'éco-procédés pour la valorisation de biomasses », une des tâches principales consiste en l'exploration d'outils de modélisations thermodynamiques, principalement COSMO-RS, pour la modélisation et la prédiction de procédés extractifs utilisant les solvants verts que sont les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES).

Ce projet s'inscrit dans le cadre de l'ANR JCJC DERMIC (2020-2024) ainsi que dans le projet ANR DES4Skin (début janvier 2023). Le point commun de ces projets est d'utiliser la technologie NaDES dans des systèmes extractifs ou de formulation en milieu biphasique (NaDES/NaDES).

Des données préliminaires en sciences extractives ont permis le développement d'une preuve de concept de systèmes extractifs en milieu biphasique NaDES/NaDES, par la méthode essais et erreurs. Si les systèmes développés sont performants, la composition du NaDES apolaire du système est apparue comme critique. En effet, le menthol a été identifié comme ingrédient clé pour un transfert optimal des métabolites dans le NaDES polaire du système extractif, limitant drastiquement les applications possibles.

Des données préliminaires obtenues par spectrométrie RMN ont exclu un rôle de solvant pont du menthol, aucun transfert de ce dernier n'ayant été observé dans le NaDES polaire. La question des interactions thermodynamiques régissant ce transfert de masse est donc un élément crucial à investiguer pour le déploiement de procédés ou de systèmes biphasique en milieu NaDES/NaDES.

La compréhension de ces interactions et leur modélisation est un problème complexe, nécessitant l'expertise du laboratoire CICECO du Pr Joao A.P. Coutinho, de l'Université de Aveiro (Aveiro, Portugal). Cette équipe est le spécialiste mondial de l'utilisation des outils thermodynamiques, notamment COSMO-RS, pour la modélisation et la compréhension de phénomènes thermodynamiques au sein des systèmes NaDES. En particulier, ces dernières années, en collaboration avec l'Université de Nice (Dr N Papaiconomou), ils se sont penchés sur les interactions régissant le partage de métabolites en milieu biphasique NaDES polaire/solvant organique. Le séjour au sein de ce laboratoire permettrait ainsi la montée en compétences sur l'utilisation de ces outils pour la compréhension et la modélisation des systèmes biphasiques.

Le plan de travail prévu est le suivant :

1. Réalisation de systèmes modèles incluant du menthol ou non et caractérisation de leurs diagrammes Liquide/Liquide (LLE) ;
2. Evaluation expérimentale et calculs par COSMOTerm des K_d d'un set de métabolites modèles représentatif d'un large panel de log P ;
3. Criblage d'outils de simulation pour la prédiction de la répartition des métabolites au sein d'un système biphasique NaDES/NaDES.

Cette mobilité permettra de consolider les travaux sur le volet bioraffinerie et Chromatographie de partage Centrifuge du projet DERMIC, ainsi que d'amorcer les travaux de prédiction thermodynamique pour le projet DES4Skin. Elle permettra également la mise en place d'une collaboration internationale majeure, pour envisager le dépôt de projets conjoints.

Single domain intrabodies specifically targeting the follicle-stimulating hormone receptor affect receptor signaling and trafficking.

Mobilité Européenne

Pauline Raynaud

De nouvelles pistes pour le traitement de l'infertilité

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'infertilité touche une personne sur six dans le monde. Définie comme une maladie du système reproducteur masculin ou féminin se traduisant par l'incapacité d'obtenir une grossesse après douze mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés, l'infertilité constitue un problème majeur dans tous les pays et régions du monde. Globalement, les traitements existants sont souvent peu accessibles, pour beaucoup en raison des coûts élevés.

Bien que les causes de l'infertilité soient variées, la procréation médicalement assistée (PMA) implique l'utilisation de thérapeutiques ayant pour cible le récepteur de l'hormone folliculostimulante (FSH) chez la femme. Or ces thérapies qui utilisent des molécules à activité FSH s'accompagnent d'effets secondaires non négligeables. C'est pourquoi trouver de nouvelles molécules capables de stimuler ce récepteur, plus accessibles et plus faciles à administrer, pourrait permettre de répondre à un besoin urgent. De plus, des molécules inhibitrices non stéroïdiennes pourraient aussi présenter un intérêt capital pour remplacer les contraceptifs hormonaux, qui s'accompagnent eux aussi d'effets secondaires indésirables, et constituent une charge environnementale.

Bien que le RFSH fasse partie d'une grande famille de récepteurs très étudiée, les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs), son mode d'activation et la signalisation qui en découle doivent être mieux compris pour pouvoir maîtriser sa modulation. Mon projet de thèse consiste à utiliser des fragments d'anticorps intracellulaires ciblant le RFSH afin d'observer les effets sur sa signalisation en réponse à la FSH. Dans ce cadre, j'ai pu identifier 4 anticorps avec des effets intéressants sur la signalisation du RFSH. L'un d'entre eux, iPRC2, a un effet particulièrement surprenant, puisqu'il induit l'accumulation du RFSH dans un sous-compartiment cellulaire, les endosomes précoces.

Grâce au soutien de Biotechnocentre, j'ai eu l'opportunité d'effectuer un séjour de deux mois dans le laboratoire du Pr Aylin Hanyaloglu à l'Imperial College à Londres. Cette équipe, spécialisée dans l'étude des récepteurs impliqués dans la reproduction, dispose d'une technologie de pointe de microscopie à haute résolution, à laquelle j'ai pu être formée. Les expériences que j'ai eu l'occasion de mener avec l'anticorps iPRC2 apportent une valeur non négligeable à mes travaux de thèse et à la publication scientifique qui en découlera. En plus d'avoir élargi mon portefeuille de compétences, ce séjour m'a permis de faire de nombreuses rencontres avec des chercheurs confirmés ainsi que de jeunes chercheurs et étudiants, avec lesquels j'ai pu avoir des échanges très enrichissants. Avoir l'opportunité pendant sa thèse de passer quelques mois à l'étranger permet d'évoluer temporairement dans un nouvel environnement de recherche, de bénéficier de l'expertise technique d'un autre laboratoire, et d'enrichir son réseau professionnel. Sur un plan plus personnel, la découverte de la culture anglaise et de la vie londonienne fut une expérience très positive. Pour toutes ces raisons, je remercie vivement Biotechnocentre d'avoir soutenu ma démarche.

L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière

Christelle Rivas, PhD

Pépité Centre Val de Loire

D'après une enquête auprès de jeunes chercheurs en 2021*, la création d'activité est vue de plus en plus comme une opportunité dans leur poursuite de carrière, et plus de 40 % d'entre eux sont intéressés pour créer ou co-fonder une start-up. Pour accompagner cette envie croissante des jeunes chercheurs, Pepite Centre Val de Loire** et ses partenaires (C-VaLo, services valo, écoles doctorales, incubateurs...) proposent des parcours adaptés, axés sur le développement de compétences qui seront mobilisables dans plusieurs cadres professionnels (entreprise, laboratoire de recherche...) et quel que soit l'issue du projet.

Le parcours Pepite PhD permet ainsi à tout doctorant.e / jeune docteur.e de s'inspirer (participation à des événements régionaux, nationaux, partage d'expérience entre pairs, journées d'initiation...), de se former à l'esprit d'entreprendre (formations, webinaires, ateliers...) et d'être accompagné lorsqu'une idée de projet émerge (Statut National Etudiant Entrepreneur, ateliers, concours nationaux d'innovation, accès facilité aux dispositifs C-VaLo, certification de compétences...). Un chercheur mobilise des compétences similaires à celles d'un entrepreneur (ténacité, curiosité, gestion de projet...), qu'il utilisera pendant tout sa carrière, quelle qu'elle soit : ainsi l'esprit d'entreprendre est un outil au service des chercheurs, en particulier dans un contexte de compétitivité accrue sur les appels à projets et d'emplois contraints. Opportunité de carrière en créant sa propre activité et/ou évolution professionnelle en intégrant une entreprise existante - basées ou non sur ses travaux/compétences de recherche – cultiver et développer son esprit d'entreprendre est un des facteurs clés de succès pour la carrière des jeunes chercheurs.

* Source : Enquête PhD Talent / BPI 2021 « Baromètre national Jeunes Chercheurs et Entrepreneuriat »)

** Initié par le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en 2014, les Pépité (Pôles Étudiants pour l'Innovation, le Transfert et l'Entrepreneuriat) ont pour mission de renforcer la culture entrepreneuriale et l'innovation dans l'enseignement supérieur, en mettant en œuvre des actions de sensibilisation, de formation et d'accompagnement auprès des étudiants. Les Pépité sont fédérés en un réseau de 33 pôles, répartis sur tout le territoire français.

Mots-clés : Evolution professionnelle, Carrière, Certification de compétences, Esprit d'entreprendre, Innovation

Percer les secrets du vivant à l'échelle nanométrique grâce à la lumière des rayons X.

[Alexandra Pacureanu](#), *European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble*

Pitches

(Numérotation par filière et par ordre alphabétique)

Filière A

1- - Development of *in vitro* culture methods for the production of natural extracts with original composition of phytoactives

Malorie Laffon^{a,b}, Poster PA4

2- - Elucidating a missing step in the synthesis of the antiarrhythmic drug ajmaline in *Rauvolfia tetraphylla*

Enzo Lezin¹, Poster PA5

Filière B

3- PDL-1 antibody fragment expressed on the cell surface Enhances the Targeting and Therapeutic Efficacy of *Toxoplasma gondii* -mediated Cancer Therapy

Muna ALJIELI^{1,2}, Poster PB8

4- Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis

Sandra Khau^{1,2}, Poster PB10

5- de *Salmonella* Typhimurium en fonction du type cellulaire : impact de l'invalidation des facteurs de virulence PagN et T3SS-1

Cassandra Lopatynski, Poster PB11

6- Développement et caractérisation de souches recombinantes de *Neospora caninum* sécrétant un super-agoniste de l'IL15 et/ou un fragment d'anticorps ciblant un point de contrôle immunitaire inhibiteur en tant que nouvelle immunothérapie combinatoire contre le mélanome.

LOZANO Romain, Poster PB12

Filière C

7- *Aspergillus fumigatus* extract induces severe lung inflammation and the formation of multinucleated giant cells

Rania Boussad¹, Poster PC20

8- Extraction biphasique de pigments et d'actifs cosmétiques des graines de roucou

Chambaud Marine^{1,2}, Poster PC22

9- Poplar short-time and inter-annual epigenetic somatic memories in response to drought-rewatering cycles

Alexandre DUPLAN^{1,2}, Poster PC24

10- Enhancement of therapeutic mRNA translation by sequence optimization *in cellulo* and *in vivo*

Ayoub Medjmedj, Poster PC26

11- Développement de matrices d'ARNm thérapeutiques et évaluation de leur potentiel ostéogène pour la réparation du tissu osseux

Albert NGALLE LOTH¹, Poster PC27

12- L'ours brun comme agent de dispersion de la flore pyrénéenne

Grégoire Pauly¹, Poster PC28

13- Analyse transcriptomique à l'échelle cellulaire du xylème secondaire chez le peuplier

TAN Yiyi¹, Poster PC29

14- Impact de l'acylation des lignines sur la formation du bois, le développement des ligneux et la conversion énergétique de la biomasse

Laura Vimenet, Poster PC31

Filière D

15- Les herbicides à base de glyphosate, une menace pour le développement embryonnaire chez la poule ?

Mathias Fréville^a, Poster PD33

16- La disruption du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogénèse

Aikaterini Kallianioti^a, Poster PD35

17- Les comportements sociaux reflètent-ils une adaptation locale chez le forficule ?

Laura Pasquier¹, Poster PD37

18- La peau de la face chez la poule change de couleur en fonction des situations émotionnelles

Soulet D, Poster PD38

Filière E

19- Développement d'un *linker* pégylé ramifié pour contrôler l'hydrophobicité d'un conjugué minibody-MMAE homogène évalué *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles de cancer du sein.

Etienne Auvert^b, Poster PE40

20- Riemannian metrics for characterization of longitudinal patterns in Alzheimer's Disease

Antoine De Mori, Poster PE43

21- Synthesis and biological evaluation of STAT5A/B inhibitors against myeloid leukemia

Benjamin Victoir¹, Poster PE46

22- TROP-2 TARGETING IMMUNOLIPOSOMES TO CO-DELIVER METFORMIN AND DOXORUBICIN INTO TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Daiva Vozgirdaite¹, Poster PE47

23-

Posters

(Numérotation par filière et par ordre alphabétique)

Filière A

PA1 - Analyse fonctionnelle de variants génétiques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique par l'étude de marqueurs précoces de la neurodégénérescence.

Bedja--Iacona L (1), Boisseau C (1), Ung DC (1), Dangoumau A (1), Marouillat S (1), Andres C (1)(2), Blasco H (1)(2), Laumonier F (1), Corcia P (1)(2), Veyrat-Durebex C (1)(2), Vourc'h P (1)(2)(3)

PA2 - Synthesis of lactones by iodocyclisation

Fatma Cherif^{a,b,c}, Asma Hrizi^{a,b,c}, Mofida Romdhani-Younes^{a,b}, Jérôme Thibonnet^c,

PA3 - Production du complexe glycoprotéique gH/UL116 pour identification des lymphocytes B spécifiques et détermination des librairies de clonotypes

L. Claudepierre (1), R. Lemoine (2), N. Aubrey (3), F. Boursin (3), M. Ohresser (1), A. Vinhais Da Silva (1), P. Besson (1), G. ILANGO (4,5), G. CADARS(6), S. Roger (1), P. Gatault (1,6).

PA4 et Pitch 1- Development of *in vitro* culture methods for the production of natural extracts with original composition of phytoactives

Malorie Laffon^{a,b}, Manon Ferrier^a, Cécile Abdallah^a, Marin-Pierre Gémin^a, Franck Michoux^b, Christophe Hano^c, Emilie Destandau^d, David Da Silva^d, Magdalena Anna Malinowska^e, Clément Lemoine^b, Arnaud Lanoue^a, Nathalie Giglioli-Guivarc'h^a

PA5 et Pitch 2- Elucidating a missing step in the synthesis.

of the antiarrhythmic drug ajmaline in *Rauvolfia tetraphylla* (Pitch 2)

Enzo Lezin¹, Ines Carqueijero¹, Clément Cuello¹, Valentin Vergers¹, Mickaël Durand¹, Hans J. Jansen², Caroline Birer Williams¹, Audrey Oudin¹, Nathalie Giglioli-Guivarc'h¹, Ron P. Dirks², Michael Krogh Jensen³, Sarah E. O'Connor⁴, Sébastien Besseau¹, Vincent Courdavault¹

PA6 - Valorisation de liants naturels pour la production d'œuvres ou d'objets design

C. Lopes Ferreira, J. Thibonnet, R. Fezard, E. Michaud

PA7 - Remodelage ventriculaire pathologique et signalisation purinergique : Rôle émergent du récepteur-canal P2X4

AV. Vinhais Da Silva ⁽¹⁾ ; Angèle Yu ⁽¹⁾ ; E. Miquelestorena-Standley ⁽¹⁾⁽²⁾ ; S. Roger ⁽¹⁾ ; D. Angoulvant ⁽¹⁾⁽⁴⁾ ; T. Bourguignon ⁽¹⁾⁽³⁾ ; F. Ivanès ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Filière B

PB8 et Pitch 3- PDL-1 antibody fragment expressed on the cell surface Enhances the Targeting and Therapeutic Efficacy of *Toxoplasma gondii* -mediated Cancer Therapy

Muna ALJIELI^{1,2}, Louis LANTIER, Isabelle DIMIER-POISSON¹, Anne DI TOMMASO¹, Marie Noelle MEVELEC¹

PB9 - Etude de la réponse immunitaire lors de co-infections influenza – aspergillus

Margaux Charrier¹, Delphine Fouquenot¹, Sandra Khau¹, Floriane Costes¹, Romain Dayet¹, Mustapha Si-Tahar¹, Benoît Briard†¹ Guillaume, Desoubreaux†¹ et Elise Biquand†¹

PB10 et Pitch 4 - Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis

Sandra Khau^{1,2}, Amandine Roussel^{1,2}, Virginie Vasseur^{1,2}, Nicolas Riteau³, Bernhard Ryffel³, Valérie Quesniaux³, Mustapha Si-Tahar^{1,2}, Benoit Briard^{1,2}

PB11 et Pitch 5 - Analyse quantitative de la localisation subcellulaire de *Salmonella* Typhimurium en fonction du type cellulaire : impact de l'invalidation des facteurs de virulence PagN et T3SS-1

Cassandra Lopatynski, Julien Pichon, Jérôme Trotureau, Emilie Barilleau, Olivier Grépinet, Isabelle Virlogeux-Payant, Sébastien Holbert

PB12 et Pitch 6 - Développement et caractérisation de souches recombinantes de *Neospora caninum* sécrétant un super-agoniste de l'IL15 et/ou un fragment d'anticorps ciblant un point de contrôle immunitaire inhibiteur en tant que nouvelle immunothérapie combinatoire contre le mélanome.

LOZANO Romain, ROUSSEL Amandine, Di TOMMASO Anne, SÉITÉ Fanette, LANTIER Louis, DIMIER-POISSON Isabelle et LAJOIE Laurie

PB13 - La glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 face aux facteurs de restriction : mécanismes d'action et stratégies d'échappement

Thomas Marceau, Julie Migraine, Alain Moreau, Martine Braibant.

PB14 - *Neospora caninum* armé avec un anticorps thérapeutique comme stratégie innovante contre le cancer

Clément Riviere, Aljeli Muna, Marie-Noëlle Mévélec, Louis Lantier, Isabelle-Dimier Poisson, Nicolas Aubrey, Anne Di Tommaso

PB15 - Characterization and quantification of antibiotic resistance gene variants in gut microbiota

Ouléye SIDIBE¹, Anne-Carmen SANCHEZ², Guillaume KON KAM KING², Fanny CALENGE², Benoît DOUBLET¹, Sylvie BAUCHERON¹, Anne-Laure ABRAHAM², Sébastien LECLERCQ¹

Filière C

PC16 - Evaluation de l'effet d'un biochar d'*Eucalyptus* sur la mobilité des métaux présents dans un sol minier et leur translocation vers les organes de *Casuarina glauca*.

O. Ayadi^{1,2}, Y. Chafik¹, D. Morabito¹, K. Tlili^{2,3}, Z. Bejaoui² & S. Bourgerie¹

PC17 An efficient strategy to bioconjugate disulfide-rich peptides *via* thiol-maleimide chemistry while preserving their bridging pattern

Lylia Azzoug, Hervé Meudal, Karine Loth, Séverine Morrisset-Lopez, Carlo Pifferi and Vincent Aucagne

PC18 - RADIOMIQUE ET SIGNATURE MULTIPARAMETRIQUE DU CANCER : ETUDES DE L'HETEROGENEITE ET DE LA VASCULARISATION DU GLIOBLASTOME

Sara Ben Jemaa¹, Rudy Cléménçon¹, Frédéric Szeremeta¹, Gyula Tircsó², Sandra Mème¹

PC19 - La microfluidique pour l'investigation des interactions enzyme-effecteur : application à l'hyaluronidase et analyse par électrophorèse capillaire

Zahia BOUCHELACHEM, Bérengère CLAUDE, Alexandra LAUNAY, Rouba NASREDDINE, Malika MEKHALFI, Reine NEHME*

PC20 et Pitch 7 - *Aspergillus fumigatus* extract induces severe lung inflammation and the formation of multinucleated giant cells

Rania Boussad¹, Chloé Veront¹, Isabelle Maillat¹, Stéphanie Rose¹, Bernhard Ryffel¹, Valérie Quesniaux¹, Romain Boidot², Corentin Richard², Antoine Lefevre³, Patrick Emond³ and Dieudonnée Togbe¹

PC21 - Comparaison de variétés par des approches d'analyses chimiométrique et de réseaux moléculaires

BUSONT Océane^{1,2}, DA SILVA David¹, ROBERT-HAZOTTE Aline², DESTANDAU Emilie¹

PC22 et Pitch 8 - Extraction biphasique de pigments et d'actifs cosmétiques des graines de roucou

Chambaud Marine^{1,2}, Guyomarch Rémi², Destandau Emilie¹

PC23 - Towards genome-wide mapping of the targets of Rho-dependent termination of transcription in *Mycobacterium tuberculosis*

Thuy Duong DQ, Mildred DELALEAU, Eric EVENO, Marc BOUDVILLAIN

PC24 et Pitch 9 - Poplar short-time and inter-annual epigenetic somatic memories in response to drought-rewatering cycles

Alexandre DUPLAN^{1,2}, Régis FICHOT¹, Alain DELAUNAY¹, Isabelle LE JAN¹, Julien VIGNEAUD¹, Anouar TOUMI¹, Harold DURUFLE², Leopoldo SANCHEZ², Steven STRAUSS³, Yu-Qi FENG⁴, Isabel ALLONA⁵, Hervé COCHARD⁶, Jörg TOST⁷, Stéphane MAURY¹

PC25 - Unveiling the Time Course of Upregulated Targets in Extreme Life Resistance through Three Years of In-Orbit Exposure of *Deinococcus radiodurans* Cells during Tanpopo Mission

Pamela Guerillot¹, Tetyana Milojevic^{1*}, Denise Koelbl¹, Emmanuel Ött², Karlis Arturs Moors³

PC26 et Pitch 10 - Enhancement of therapeutic mRNA translation by sequence optimization *in cellulo* and *in vivo*

Ayoub Medjmedj, Albert Ngalle-Loth, Federico Perche

PC27 et Pitch 11 - Développement de matrices d'ARNm thérapeutiques et évaluation de leur potentiel ostéogène pour la réparation du tissu osseux

Albert NGALLE LOTH¹, Manon MAROQUENNE², Rudy CLEMENÇON¹, Cyril GUIMPIED¹, Joseph HAMACEK¹, Chantal PICHON¹, Delphine LOGEART-AVRAMOGLU² et Federico PERCHE¹

PC28 et Pitch 12 - L'ours brun comme agent de dispersion de la flore pyrénéenne

Grégoire Pauly¹, Cécile Vanpé², Mélanie Roy³, Pierre-Yves Quenette², Jérôme Sentilles², Christophe Baltzinger¹, Tanguy Daufresne⁴

PC29 et Pitch 13 - Analyse transcriptomique à l'échelle cellulaire du xylème secondaire chez le peuplier

TAN Yiyi¹, LAURANS Françoise¹, DELANNOY Etienne², GOSSET David³, PILATE Gilles¹, DEJARDIN Annabelle¹

PC30 - PYCLEN-BASED ZINC-RESPONSIVE MRI CONTRAST AGENTS

Adrien Uguen, Jean-François Morfin, Célia Bonnet

PC31 et Pitch 14 - Impact de l'acylation des lignines sur la formation du bois, le développement des ligneux et la conversion énergétique de la biomasse

Laura Vimenet, Annabelle Déjardin, Nathalie Boizot, Françoise Laurans, Richard Sibout, Gilles Pilate,

PC32 - Comparative phylogeographic histories of two conifer-damaging Hylurgus bark beetles in Eurasia

Yuan Yuan¹³, Alain Roques¹³, Lili Ren²³, Emmanuelle Magnoux¹³, Shi Juan²³, Youqing Luo²³, Eckehard Brockhoff⁴, Marie-Anne Auger-Rozenberg¹³ & Géraldine Roux¹³

Filière D

PD33 et Pitch 15 - Les herbicides à base de glyphosate, une menace pour le développement embryonnaire chez la poule ?

Mathias Fréville^a, Anthony Estienne^a, Christelle Ramé^a, Joel Delaveau^b, Loïse Serra^a, Aikaterini Kallianioti^a, Pascal Froment^a, Joëlle Dupont^a

PD34 - Oxytocin and vasopressin expression variability reflects behavioral heterogeneity in mouse model of social deficits.

Caroline GORA¹, Ana DUDAS¹, Océane VAUGRENTE¹, Gaëlle LEFORT², Emmanuel PECNARD¹, Lucile DROBECQ¹, Lucas COURT¹, Anil ANNAMNEEDI^{1,3}, Pascale CREPIEUX¹, Lucie PELLISSIER¹

PD35 et Pitch 16 - La disruption du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogénèse

Aikaterini Kallianioti^a, Claire Chevalyere^a, Christelle Ramé^a, Guillaume Bourdon^a, Jeremy Grandhaye^a, Veronique Douard^b, Pascal Froment^a

PD36 - Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de *Scabiosa arthropurpurea* var. *maritima* chez les souris .

Wijden NIAMA^{1,2}, Samia BEN SAID², Christelle RAME¹, Mohamed AROUA², Mokhtar MAHOUACHI², Pascal FROMENT¹, Joëlle DUPONT¹

PD37 et Pitch 17 - Les comportements sociaux reflètent-ils une adaptation locale chez le forficule ?

Laura Pasquier¹, Joël Meunier¹, Charlotte Lécureuil¹

PD38 et Pitch 18 - La peau de la face chez la poule change de couleur en fonction des situations émotionnelles

Soulet D, Lansade L, Piégu B, Lefort G, Blache M-C, Parias C, Lévy F, Love S, Bertin A^a, Arnould C^a

PD39 - A global catalogue of genomes and protein sequences from termite microbiomes

Nachida TADRENT¹, Franck DEDEINE¹ and Vincent HERVÉ^{1,2}

Filière E

PE40 et Pitch 19 - Développement d'un *linker* pégylé ramifié pour contrôler l'hydrophobicité d'un conjugué minibody-MMAE homogène évalué *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles de cancer du sein.

Etienne Auvert^b, Emmanuel Douez^a, Émilie Allard-Vannier^{a,*}, Imène Ait Mohamed Amar^b, Louis Jolivet^c, Aurélie Maisonia-Besset^d, Tiffany Witkowski^d, Jean-Michel Chezal^d, Cyril Colas^{e,f}, Fanny Boursin^c, Caroline Denevault-Sabourin^b, Nicolas Aubrey^c, Nicolas Joubert^{b,*}.

PE41 - Development of new macrocyclic Pim-1 and Pim-2 inhibitors targeting Pim kinases in leukemia

Camille Blouet^{(1)*}, Gautier Peyrat⁽²⁾, Thomas Robert⁽³⁾, Stéphane Bach⁽³⁾, Pascal Bonnet⁽²⁾, Marie-Claude Viaud-Massuard⁽¹⁾, Samia Aci-Sèche⁽²⁾, Caroline Denevault-Sabourin⁽¹⁾.

PE42 - A road map to manual segmentation of cerebral structures

^aFanny Darrault; ^{a,b}Guillaume Dannhoff; ^aChristophe Destrieux; ^cMaelig Chauvel; ^aThéo Delmaire; ^aSimon Louchez; ^cCyril Poupon; ^cIvy Uszynski; ^{**}Igor Lima Maldonado; ^{**}Frédéric Andersson.

PE43 et Pitch 20 - Riemannian metrics for characterization of longitudinal patterns in Alzheimer's Disease

Antoine De Mori, Clovis Tauber

PE44 - Optimisation du chargement de la doxorubicine sur des nanovecteurs magnétiques utilisés pour potentialiser le traitement du cancer du sein triple négatif

Chloé Lameli¹, Stéphanie David¹, Nicolas Aubrey², Igor Chourpa¹, Katel Hervé-Aubert¹

PE45 - Anatomical variations of the nasal cavity to design nasal casts representative of the human population.

M. Pasteur^{1,2,†}, G. Arzouze^{3,†}, G. Ilango^{1,2}, D. Le Penne^{1,2}, J.P. Cottier³, C. Aussedat^{1,3}, N. Heuzé-Vourc'h^{1,2}, V. Hervé^{1,2}, S. Le Guellec^{1,2,4}.

PE46 et Pitch 21 - Synthesis and biological evaluation of STAT5A/B inhibitors against myeloid leukemia

Benjamin Victoir¹, Océane Pertegaz^{1,3}, Marion Polomski¹, Fabrice Gouileux², Maxime Gueguinou³, William Raoul³, Cécile Croix¹, Gildas Prié¹

PE47 et Pitch 22 - TROP-2 TARGETING IMMUNOLIPOSOMES TO CO-DELIVER METFORMIN AND DOXORUBICIN INTO TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Daiva Vozgirdaite¹, Katel Hervé-Aubert¹, Florence Velge-Roussel¹, Nicolas Aubrey², Emilie Allard-Vannier¹

Hors Filière Ecole Doctorale

P48 - Evaluation de la cinétique enzymatique de l'hyaluronidase dans des milieux encombrés par électrophorèse capillaire suivie d'une étude d'affinité par thermophorèse à micro-échelle

Zahia BOUCHELAGHEM¹, Rouba NASREDDINE¹, Alexandra LAUNAY¹, Bérengère CLAUDE¹, Josef HAMACEK², Francesco PIAZZA², Claudia MURACCIOLE BICH³, Catherine PERRIN³, Reine NEHME¹

RESUMES DES POSTERS

Poster 1 – Filière A

Analyse fonctionnelle de variants génétiques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique par l'étude de marqueurs précoces de la neurodégénérescence.

Bedja--Iacona L (1), Boisseau C (1), Ung DC (1), Dangoumau A (1), Marouillat S (1), Andres C (1)(2), Blasco H (1)(2), Laumonnier F (1), Corcia P (1)(2), Veyrat-Durebex C (1)(2), Vourc'h P (1)(2)(3)

(1) UMR 1253, IBrain, Université de Tours, Inserm

(2) CHRU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France.

(3) CHRU de Tours, Plateforme UTTIL

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), également appelée maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par la mort progressive des motoneurones, et conduit au décès du patient en moyenne 3 ans après l'apparition des premiers symptômes.

20% des cas de SLA sont causés par la présence de variants pathogènes dans la trentaine de gènes découverts comme étant impliqués dans le développement de la pathologie. Le gène codant pour la Superoxyde Dismutase 1 (SOD1) est l'un d'entre eux. Le but de la première partie de mon projet de thèse est d'identifier la fonction d'une vingtaine de variants génétiques dit de classe 3 (de signification inconnue) et de classe 4 (probablement délétères). Ces variants ont été identifiés chez des patients SLA lors de diagnostics moléculaires réalisés par le Service de Biochimie et de Biologie moléculaire, en lien avec le centre de référence sur la SLA du CHU de Tours. Les différents variants sont créés par mutagenèse dirigée sur un plasmide codant la protéine humaine SOD1 sauvage. Ces plasmides sont ensuite utilisés pour diverses analyses fonctionnelles *in vitro*, sur différents types cellulaires. Différents marqueurs de neurodégénérescence sont étudiés tels que la formation d'agrégats protéiques et la viabilité cellulaire. La morphologie des prolongements cellulaires est étudiée en différenciant des NSC34 en culture. Certains variants considérés pathologiques suite aux études *in vitro*, seront analysés *in vivo* sur un modèle de zebrafish en lien avec une équipe de Montpellier (INM). Ces deux modèles *in vivo* et *in vitro* portant des variants pathogènes, permettront d'étudier l'effet de molécules à visée thérapeutique en développement dans l'équipe ou par des collaborateurs. De plus, les résultats obtenus sur chacun des variants étudiés pourront être transmis au laboratoire hospitalier pour un possible retour aux cliniciens et aux patients (si changement de classe de pathogénicité).

Mots clés : SOD1, variants, fonction

Synthesis of lactones by iodocyclisation

Fatma Cherif^{a,b,c}, Asma Hrizi^{a,b,c}, Moufida Romdhani-Younes^{a,b}, Jérôme Thibonnet^c,

^{a)} Laboratoire de Chimie (Bio) Organique Structurale et de Polymères : Synthèse et Etudes Physico- Chimiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis El Manar I, 2092, Tunis, Tunisie

^{b)} Université de Carthage, Faculté des Sciences de Bizerte 7021, Zarzouna, Bizerte

^{c)} Université de Tours, Laboratoire Synthèse et Isolement de Molécules BioActives EA 7502 SIMBA, France.

Due to their multiple biological properties, lactones aroused the interest of researchers in the last few years. Furthermore, they are used as anti-inflammatory and anticancer agents (1).

These pharmacological properties encouraged us to develop an efficient method for preparation and functionalization of various molecules structures from amino-benzoate **1**. Herein we report the synthesis of novel substituted lactones **3** presenting a C-I bond, the reactivity of iodine will be studied using some cross-coupling reactions such us Sonogashira, Suzuki-Miyaura ...

In this work, we were interested in the synthesis of the motif **3** which is obtained in four steps according to the sequence described below (Figure).

The new products where characterized with multinuclear NMR, IR, Mp, and HRMS.

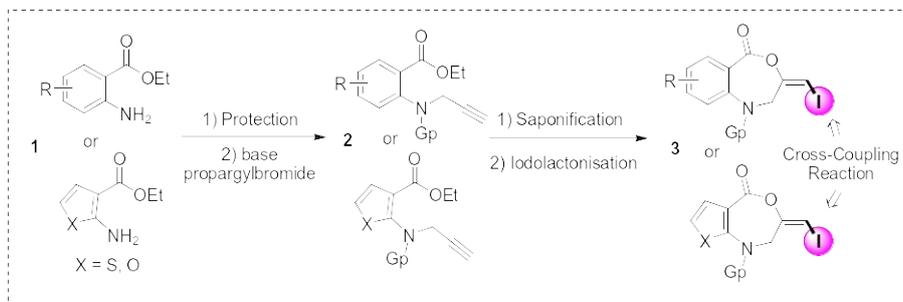


Figure : Synthesis of seven-sided lactones

Reference :

Hammoud, S.; Anselmi, E.; Cherry, K.; Kizirian, J.-C.; Thibonnet, J. Synthesis and Reactivity of Oxazinoindolones via Regioselective 6-Exo-Dig Iodolactonization. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018 (45), 6314–6327.

Keywords : Iodocyclisation, lactones, iodolactonisation...

Poster 3 – Filière A

Production du complexe glycoprotéique gH/UL116 pour identification des lymphocytes B spécifiques et détermination des librairies de clonotypes

L. Claudepierre (1), R. Lemoine (2), N. Aubrey (3), F. Boursin (3), M. Ohresser (1), A. Vinhais Da Silva (1), P. Besson (1), G. ILANGO (4,5), G. CADARS(6), S. Roger (1), P. Gatault (1,6).

(1) T2i, EA4245, Université de Tours, Tours, France

(2) PST-ASB Département génomique, Université de Tours, Tours, France

(3) ISP BioMAP, UMR1282, Université de Tours, INRAE, Tours, France

(4) CEPR, UMR1100, Université de Tours, INSERM, Tours, France

(5) Faculté de Médecine, Université de Tours, Tours, France

(6) CHU de Tours, Laboratoire d'immunologie, Tours, France

(7) Département de Néphrologie et Transplantation, Université de Tours, Tours, France

Introduction : Le cytomégalovirus est la première cause d'infection opportuniste en transplantation d'organe et pourrait être prévenue par des anticorps monoclonaux ciblant les glycoprotéines d'enveloppe. Le complexe membranaire gH/UL116 a été récemment identifié et constitue une cible thérapeutique potentielle.

Méthodes et résultats : Nous avons réalisé une co-transfection en cellule HEK de deux plasmides codant pour de la protéine tronquée gH – conservation de la région extracellulaire – et d'UL116 taguée respectivement en C-terminal avec TwinStrep Tag et V5-6xHistidine Tag. Pour améliorer le rendement nous avons ensuite produit le complexe en cellules CHO, purifié sur colonne histidine puis par chromatographie d'exclusion. Nous obtenons ainsi des quantités suffisantes de protéines purifiées. Nous venons d'isoler en cytométrie en flux des lymphocytes B reconnaissant le complexe chez des patients séropositifs transplantés avec une virémie dans les deux dernières années. Ces cellules triées ont permis la constitution d'une librairie de séquences V(D)J des clonotypes grâce à la technologie du 10X genomics que nous sommes en train d'analyser afin de débiter la production d'anticorps.

Perspectives : Nous travaillons à mettre au point un ELISA spécifique du complexe gH/UL116 qui aura pour objectif d'identifier des nouveaux « patients source » non immunodéprimés avec des concentrations élevées d'anticorps.

Mots-clés : cytomégalovirus (CMV), glycoprotéines, anticorps monoclonaux, thérapeutique, transplantation d'organe, 10X genomics

Development of *in vitro* culture methods for the production of natural extracts with original composition of phytoactives

Malorie Laffon^{a,b}, Manon Ferrier^a, Cécile Abdallah^a, Marin-Pierre Gémin^a, Franck Michoux^b, Christophe Hano^c, Emilie Destandau^d, David Da Silva^d, Magdalena Anna Malinowska^e, Clément Lemoine^b, Arnaud Lanoue^a, Nathalie Giglioli-Guivarc'h^a

^aUniversity of Tours, Faculty of pharmacy, EA2106 Plant Biomolecules and Biotechnology, 31 avenue Monge, 37200 Tours, France

^bEVONIK ADVANCED BOTANICALS, 220 rue Henri Potez, 37210 Parçay Meslay, France

^cUniversity of Orléans, EA1706 Laboratory of Woody Plants and Crops Biology, INRAe USC1328, 28000 Chartres, France

^dUniversity of Orléans, ICOA, UMR7311, Chemistry department, Rue de Chartres, 45100 Orléans, France

^eCracow University of Technology, Faculty of Chemical Engineering and Technology, 24 Warszawska St. 31-155 Cracow, Poland

The INNOCOSM project from the ARD Cosmetosciences program aims to find alternative sources to field cultivation of plant raw materials for the production of phytoactive molecules with cosmetic interest, especially from *in vitro* plant cultures and crop by-products not yet exploited in this domain [1]. The research focus on five plants of interest growing in the Centre-Val de Loire region: two cultivated species (flax, vine) and three wild species (round-leaved sundew, black poplar, alpine flax).

For biotechnological sourcing, the aim is to establish the culture of vitroplants from seed germinations and bud propagation under *in vitro* conditions and to develop and optimize culture media and conditions for fast multiplication in Magenta™ box. Then, the vitroplants are transferred in temporary immersion bioreactor systems (RITA® reactors) and culture conditions are again optimized for rapid and significant growth. Growth kinetic experiments are thus carried out over periods of 8 weeks. Extracts from these *in vitro* plants (Magenta™ and RITA®) are prepared and their phytochemical composition is evaluated by UPLC-MS. In parallel, tests of *in vitro* biological activities of interest for cosmetics are carried out with these extracts to estimate the correlation between activities of interest and biochemical composition. Finally, elicitation experiments will be carried out to increase or even guide the production of specific phytoactives and create tailor-made bioactive extracts for cosmetic purposes.

Keywords : plant biotechnology; *in vitro* culture; specialised metabolites; phytochemistry; natural ingredients, cosmetics

[1] Ferrier, M.; Billet, K.; Drouet, S.; Tungmunnithum, D.; Malinowska, M.A.; Marchal, C.; Dedet, S.; Giglioli-Guivarc'h, N.; Hano, C.; Lanoue, A. *Molecules* 2022, 27, 4029.

**Elucidating a missing step in the synthesis
of the antiarrhythmic drug ajmaline in *Rauvolfia tetraphylla***

Enzo Lezin¹, Ines Carquejero¹, Clément Cuello¹, Valentin Vergers¹, Mickaël Durand¹, Hans J. Jansen²,
Caroline Birer Williams¹, Audrey Oudin¹, Nathalie Giglioli-Guivarc'h¹, Ron P. Dirks², Michael Krogh Jensen³,
Sarah E. O'Connor⁴, Sébastien Besseau¹, Vincent Courdavault¹

¹Biomolécules et Biotechnologies Végétales, BBV, EA2106, Université de Tours, Tours, France.

²Future Genomics Technologies, 2333 BE Leiden, Netherland

³Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability, Technical University of Denmark, Kgs Lyngby, Denmark

⁴Department of Natural Product Biosynthesis, Max Planck Institute for Chemical Ecology, Jena 07745, Germany

Monoterpene indole alkaloids (MIAs) are specialized plant metabolites constituting a rich class of complex structures with important pharmacological properties. Although the whole biosynthetic pathway of several MIAs has been elucidated in the last decade, the biosynthesis of ajmaline, a widely used antiarrhythmic drug isolated from *Rauvolfia* species, is incomplete. To date, six of the seven enzymatic steps required for ajmaline synthesis from the central MIA precursor strictosidine have been characterized. Notably, this pathway encompasses two successive reductions after the vinorine hydroxylation catalysed by the cytochrome P450 vinorine hydroxylase (VH). Although one reductase involved in the 19-20 double bond reduction was discovered and named Vomilenine Reductase 2 (VR2), the second reductase involved in 1-2 iminium reduction remains unknown. To gain insight into ajmaline synthesis, the genome of *R. tetraphylla* was sequenced at the chromosome scale. By analysing this new resource, fourteen candidate genes encoding reductases have been identified by homology sequence search with already known Cinnamyl Alcohol Dehydrogenase like enzymes (CADs) involved in MIA biosynthesis pathways. To test their activities, VH and CAD-like candidates were transiently co-overexpressed in *Nicotiana benthamiana* and assayed with vinorine. Four candidates form a reduced product corresponding to the same activity as VR2. Interestingly, we also identify a candidate forming a new compound potentially displaying a reduced 1-2 iminium based on UV spectrum analyses. Complementary tests of these reductases as well as NMR analyses will thus be performed to confirm this first finding to definitively elucidate the missing step of the ajmaline pathway.

Keywords: monoterpene indole alkaloid, ajmaline, reduction, genome sequencing, CAD functional validation

Valorisation de liants naturels pour la production d'œuvres ou d'objets design

C. Lopes Ferreira, J. Thibonnet, R. Fezard, E. Michaud

Laboratoire Synthèse et Isolement de Molécules Bioactives SIMBA EA 7502, Université de Tours, Faculté de Pharmacie, Parc de Grandmont, 31 Avenue de Monge 37200 Tours, France

Dans un contexte socio-environnemental devenant de plus en plus alarmant, ce projet s'inscrit dans la politique régionale de transition écologique vers des pratiques plus respectueuses de l'environnement.

Ce projet est en collaboration avec le studio d'art Hors-studio, spécialisé dans la fabrication d'objet design et la création de biomatériaux par la valorisation des liants naturels ainsi que des rebuts. L'objectif est de s'affranchir des colles traditionnelles, qui sont d'origines pétrochimiques, afin de créer de **nouveaux liants biodégradables** d'origine naturelle ainsi que de **nouveaux matériaux recyclables**. Ce projet a débuté avec la volonté de **valoriser les déchets de mytiliculture** et notamment les fibres de moules que l'on nomme '**byssus**'. Le byssus regroupe l'ensemble des fibres sécrétées par certains mollusques bivalves, ce qui leur permet d'adhérer à un substrat ou support, grâce son élasticité et sa composition riche en protéine et notamment en **collagène** (80% dans le byssus de la moule *Mytilus edulis*).

L'enjeu est ainsi de valoriser ces fibres en mettant en place **des nouvelles voies d'extraction du collagène**, afin de créer un **liant naturel**, alternatif aux colles synthétiques, **totalemt naturel et biodégradable** pour la production d'œuvres design. Diverses tâches seront abordées et présentées. La première vise à développer une méthode d'extraction du collagène à partir du byssus **par voie enzymatique**, voie dite « classique ». La seconde abordera des méthodes innovantes d'extraction du collagène via l'utilisation des **ultrasons** ou de solvants verts de types NaDES (**Natural Deep Eutectic Solvents**). Enfin, la mise en place d'un protocole de recherche artisanale en atelier sera réalisée avec la société Hors-studio afin d'utiliser ce liant naturel pour la mise en forme d'objets design et de biomatériaux à partir de rebuts.



Mots-clés : Extraction, collagène, byssus, pepsine, ultrasons, NaDES

Remodelage ventriculaire pathologique et signalisation purinergique : Rôle émergent du récepteur-canal P2X4

AV. Vinhais Da Silva ⁽¹⁾ ; Angèle Yu ⁽¹⁾ ; E. Miquelestorena-Standley ⁽¹⁾⁽²⁾ ; S. Roger ⁽¹⁾ ;
D. Angoulvant ⁽¹⁾⁽⁴⁾ ; T. Bourguignon ⁽¹⁾⁽³⁾ ; F. Ivanès ⁽¹⁾⁽⁴⁾

(1) Ea 4245 transplantation immunologie inflammation, Université de Tours, Tours, France ;

(2) Anatomie pathologique, Hôpital Trousseau - CHRU Hôpitaux de Tours, Chambray-lès-Tours, France ;

(3) Chirurgie, Hôpital Trousseau - CHRU Hôpitaux de Tours, Chambray-lès-Tours, France ;

(4) Cardiologie, Hôpital Trousseau - CHRU Hôpitaux de Tours, Chambray-lès-Tours, France

Introduction : Le remodelage ventriculaire pathologique est un processus de cicatrisation anormale après un infarctus du myocarde (IM), dont les mécanismes restent débattus. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les liens entre la réponse inflammatoire tissulaire post-IM et l'évolution vers un remodelage pathologique impliquant l'ATP et certains de ses récepteurs dits purinergiques. Notre hypothèse de travail est qu'il y a un maintien/une résurgence d'une réponse inflammatoire tissulaire chez les patients présentant un remodelage pathologique qui entraverait le processus de guérison et serait associée à un récepteur purinergique spécifique. Parmi les récepteurs impliqués dans le remodelage tissulaire, le récepteur-canal P2X4, sensible à l'ATP, a notamment été étudié pour son rôle dans la transition épithélio-mésenchymateuse en conditions de stress cellulaire.

Notre objectif est d'étudier l'effet de l'ischémie-reperfusion (I/R) sur l'expression de P2X4 et son impact sur la différenciation des fibroblastes cardiaques, acteurs de la cicatrisation. **Méthodes :** Nous avons étudié l'évolution phénotypique d'une culture primaire de fibroblastes cardiaques après 5h d'ischémie et 24/48h de reperfusion par l'étude du niveau d'expression de l'alpha-actine musculaire lisse (α SMA), marqueur associé à l'état différencié cicatrisant. En parallèle, l'expression de P2X4 a été quantifiée. **Résultats :** L'ischémie-reperfusion augmente l'expression de P2X4 au niveau ARNm et protéique dès 5h d'ischémie et cela se maintient jusqu'à 24h de reperfusion. L'expression du marqueur α SMA suit la même cinétique indiquant une induction de la différenciation des fibroblastes soumis à l'IR. Ces résultats ont été confirmés sur des fibroblastes cardiaques isolés de cœurs de souris. L'utilisation de l'antagoniste spécifique de P2X4, le 5-BDBD, diminue la différenciation des fibroblastes post-IR confirmant l'implication de ce récepteur dans le remodelage.

Conclusion : Nos données suggèrent que le récepteur-canal P2X4 joue un rôle important dans la détermination phénotypique des fibroblastes post-infarctus. Sa modulation est une piste thérapeutique pour limiter le remodelage pathologique post-infarctus.

Mots-Clés : Remodelage Ventriculaire Pathologique, Récepteurs Purinergique, Fibroblastes Cardiaques, Ischémie-Reperfusion, P2X4

PDL-1 antibody fragment expressed on the cell surface Enhances the Targeting and Therapeutic Efficacy of *Toxoplasma gondii* -mediated Cancer Therapy

Muna ALJIELI^{1,2}, Louis LANTIER, Isabelle DIMIER-POISSON¹, Anne DI TOMMASO¹, Marie Noelle MEVELEC¹

1-ISP, INARE, university of Tours, 37200, Tours, France

2- Faculty of Pharmacy, University of Gezira, Sudan

Therapeutic antibodies targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) /programmed death-ligand 1 (PD-L1) axis induce potent and durable anti-tumor responses in multiple types of cancers. However, they are associated with a number of immune related adverse events and low response rates. The intracellular parasite *Toxoplasma gondii* proved to have strong oncolytic activity owed to infecting and killing tumor cells as well as inducing strong anti-cancer immune response. Here, we engineered a novel *T.gondii* that expresses human anti-PDL-1 single chain antibody fragments (scFv) on the cell surface. The anti hPD-L1-scFv was significantly displayed by the recombinant *T.gondii* -RH-anti-hPDL-1- (confirmed by ELISA). Immuno-blotting showed that the antibody fragment expressed correctly at the expected size (around 55 kDa). Immunofluorescence staining showed that the expression of anti-hPD-L1-scFv is localized to the membrane of RH-anti-hPD-L1. Flow cytometry-based fixation studies revealed that RH-anti-hPD-L1 showed strong targeting and fixation on PD-L1-expressing tumor cells (human breast cancer MDA-MB-231 cell line and murine melanoma B16-F10 cell line). In *in-vitro* cytotoxicity studies, RH-anti-hPD-L1 exhibited strong tumor cells killing on both human MDA-MB-231 and murine B16-F10 cell lines compared to the wild-type parasite. Furthermore, in cells co-culture assay, treatment with RH-anti-hPD-L1 successfully blocked the PD-1/PD-L1 interaction between MDA-MB-231 cells and NK-92 cells. This blockage of PD-1/PD-L1 resulted in enhanced anti-tumoral activity of NK-92 cells translated as increased INF γ secretion. Thus, surface engineering of *T.gondii* to display anti-hPD-L1-scFv represents a novel strategy for increased targeting and cytotoxicity of PD-L1-expressing tumors and activating immune cells by blocking PD-1/PD-L1 axes.

Etude de la réponse immunitaire lors de co-infections influenza – aspergillus

Margaux Charrier¹, Delphine Fouquenet¹, Sandra Khau¹, Floriane Costes¹, Romain Dayet¹, Mustapha Si-Tahar¹,
Benoît Briard†¹ Guillaume, Desoubieux†¹ et Elise Biquand†¹

¹ Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR) – UMR1100 Université de Tours - INSERM – 10 Boulevard Tonnellé
37032 Tours Cedex 1, France

L'infection grippale a été récemment définie comme un facteur de risque d'aspergillose invasive. Le virus influenza A peut provoquer une pneumonie grave et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La surinfection respiratoire à *Aspergillus spp.* est de plus en plus décrite depuis la pandémie de grippe de 2009. *Aspergillus fumigatus* est la principale espèce associée à l'infection grippale. L'aspergillose pulmonaire associée à la grippe survient chez 10 à 40 % des patients hospitalisés en unité de soins intensifs. La deuxième infection à *A. fumigatus* est associée à une mortalité très élevée, entre 30 et 60 %. Cependant, les raisons et les mécanismes de la surinfection fongique au cours de la grippe sont encore inconnus. Des données préliminaires obtenues dans notre laboratoire suggèrent que le virus et le champignon interagissent, et que la coinfection peut réguler des réponses immunitaires spécifiques et originales, dépendante des interférons.

Mots-clés : infection, virus influenza, *Aspergillus fumigatus*, interféron, immunité

† Contacts : elise.biquand@univ-tours.fr, guillaume.desoubieux@univ-tours.fr, benoit.briard@inserm.fr

Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis

Sandra Khau^{1,2}, Amandine Roussel^{1,2}, Virginie Vasseur^{1,2}, Nicolas Riteau³, Bernhard Ryffel³, Valérie Quesniaux³, Mustapha Si-Tahar^{1,2}, Benoit Briard^{1,2}

¹Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, UMR1100, Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 37012 Tours, France.

²Faculté de Médecine, Université de Tours, 37012 Tours, France.

³Experimental and Molecular Immunology and Neurogenetics Laboratory (INEM), CNRS Orleans (UMR7355) and University of Orleans, Orleans, France.

Pseudomonas aeruginosa and *Aspergillus fumigatus* are frequently identified microorganisms in cystic fibrosis (CF) patients. Superinfection by *A. fumigatus* in patients already colonized by *P. aeruginosa* causes hypersecretion of the inflammasome-dependent cytokine IL-1 β . Unfortunately, high IL-1 β release contributes to pulmonary damage in CF patients and decreases lung functions. The detrimental consequences of inflammasome overactivation pose a significant threat to CF patients. Therefore, more studies are needed to fully understand the complex interactions between inflammasomes, bacterial and fungal superinfections, and inflammation in CF. In our study, primary infection with *P. aeruginosa* showed a potentiation of macrophages allowing the overactivation of the inflammasome in response to a secondary infection with *A. fumigatus*. Indeed, fungal superinfection of these cells potentiated by the bacterium leads to greater NLRP3 inflammasome, caspases -1 and -8 activation, and heightened secretion of IL-1 β . We also explored the implication of the CFTR protein in inflammasome activation during the superinfection by using *Cftr*^{-/-} and Δ F508^{d/d} BMDMs. Results show that overactivation of the inflammasome during fungal superinfection is specific to a primary infection with the bacterium *P. aeruginosa*. Different pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) of *P. aeruginosa* and *A. fumigatus* are involved in this mechanism, such as type IV pili, flagellin, type II and type III secretion systems of *P. aeruginosa*, and galactosaminogalactan of *A. fumigatus*.

Mots-clés : Innate immunity, inflammasome, cystic fibrosis, CFTR, *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, superinfection

Analyse quantitative de la localisation subcellulaire de *Salmonella* Typhimurium en fonction du type cellulaire : impact de l'inactivation des facteurs de virulence PagN et T3SS-1

Cassandra Lopatynski, Julien Pichon, Jérôme Trotreau, Emilie Barilleau, Olivier Grépinet, Isabelle Virlogeux-Payant, Sébastien Holbert

INRAE, Université de Tours, ISP, F-37380 Nouzilly, France

Salmonella est responsable de la deuxième cause d'infection gastro-intestinale d'origine alimentaire chez l'Homme en Europe. *Salmonella* Typhimurium est l'un des 2 sérotypes les plus fréquemment isolés chez l'homme et chez l'animal. C'est une bactérie intracellulaire facultative qui pénètre activement dans les cellules phagocytaires et non phagocytaires. *In vitro*, *Salmonella* détourne la vésicule d'endocytose appelée « *Salmonella*-containing vacuole » (SCV) après l'invasion afin de s'y multiplier modérément mais elle peut également s'échapper de la SCV pour établir une niche cytosolique conduisant à de l'hyper-réplication. L'hyper-réplication cytosolique conduit à la lyse de la cellule ce qui entraîne une dissémination massive des bactéries dans le tractus gastro-intestinal et contribue à leur relargage massif dans l'environnement. Au moins, deux facteurs de virulence sont requis pour l'établissement de la niche cytosolique par *Salmonella* : la protéine de membrane externe PagN et le système de sécrétion de type 3 n°1 (T3SS-1). Actuellement, l'échappement vacuolaire et l'hyper-réplication cytosolique n'ont été décrits que dans des lignées cellulaires épithéliales et ce, dans environ 10% des cellules infectées. Dans cette étude, nous avons exploré *in vitro* la capacité de *Salmonella* à s'échapper de sa vacuole et à hyper-répliquer dans le cytosol de tous les types cellulaires exposés à la bactérie *in vivo*. Pour cela, nous avons suivi en imagerie confocale la cinétique d'infection des différentes lignées cellulaires avec une souche de *S. Typhimurium* dont la fluorescence diffère en fonction de sa localisation subcellulaire, c'est-à-dire vacuolaire ou cytosolique. Nous avons développé une macro sur ImageJ visant à quantifier le nombre de cellules infectées en fonction de la localisation subcellulaire des bactéries. Nos travaux démontrent ainsi que *Salmonella* est capable de s'échapper de la SCV et hyper-réplique dans le cytosol dans des types cellulaires autres que les cellules épithéliales. Notamment, certaines lignées cellulaires ne permettent pas l'établissement de la niche cytosolique, bien que les SCV semblent être déstabilisées. De plus, le rôle de PagN et du T3SS-1 dans le processus conduisant à l'hyper-réplication est confirmé et semble dépendre du contexte intracellulaire. Ce travail de catégorisation des contextes cellulaires et des acteurs bactériens impliqués dans la capacité de *Salmonella* à hyper-répliquer est fondamental pour caractériser les mécanismes de l'évolution intracellulaire et identifier les acteurs cellulaires favorisant la dissémination de *Salmonella*.

Mots-clés : *Salmonella*, PagN, T3SS-1, échappement vacuolaire, survie intracellulaire, microscopie confocale

Développement et caractérisation de souches recombinantes de *Neospora caninum* sécrétant un super-agoniste de l'IL15 et/ou un fragment d'anticorps ciblant un point de contrôle immunitaire inhibiteur en tant que nouvelle immunothérapie combinatoire contre le mélanome.

LOZANO Romain, ROUSSEL Amandine, Di TOMMASO Anne, SÉITÉ Fanette, LANTIER Louis, DIMIER-POISSON Isabelle et LAJOIE Laurie

UMR 1282 Université de Tours-INRAe, Unité ISP (Infectiologie et Santé Publique), équipe BioMAP

Le mélanome cutané représente 10% des cancers de la peau. Très agressif, il présente un risque élevé de récurrence et est responsable de 80 % de la mortalité par cancer de la peau. L'immunothérapie, telle que l'utilisation d'anticorps monoclonaux bloquant des axes inhibiteurs responsables de l'immunosuppression induite par la tumeur, a révolutionné le traitement du mélanome en augmentant la survie des patients. Indiquée seule ou en combinaison, cette thérapie n'est toutefois efficace que chez 20% des patients et la moitié rechute. L'utilisation de micro-organismes vivants et/ou modifiés génétiquement constituent une nouvelle génération de traitement anticancéreux prometteurs. L'équipe BioMAP de l'UMR ISP 1282 a mis en évidence les capacités oncolytiques et immuno-modulatrices de *Neospora caninum* (*N. caninum*), un protozoaire non pathogène pour l'homme. Les capacités intrinsèques anti-tumorales de ce micro-organisme peuvent être optimisées par le biais de modifications génétiques, lui permettant d'exprimer et/ou de sécréter des molécules immuno-modulatrices telles que des cytokines et des anticorps ou fragments d'anticorps. L'équipe a d'ores et déjà montré que la souche de *N. caninum* capable de sécréter le super-agoniste de l'IL-15 humaine permet de renforcer les propriétés immunostimulantes du protozoaire dans différents modèles pré-cliniques dont le mélanome métastatique pulmonaire B16F10 (Lantier *et al*, 2020, JITC ; Battistoni *et al*, 2023, JITC). L'inhibition du développement tumoral observé est notamment associée à une augmentation d'IFN- γ , et une prolifération accrue des effecteurs cytotoxiques telles que les cellules Natural Killer (NK) au sein du site tumoral. La fonctionnalité de ces effecteurs cellulaires clés peut être potentialisée en ciblant les récepteurs de surface impliqués dans leur état d'activation. L'activité des cellules NK peut ainsi être renforcée par l'apport de cytokine immunostimulante telle que l'IL15 ou par le blocage de récepteurs inhibiteurs impliqués dans leur anergie fonctionnelle. Si la monothérapie est une pratique clinique courante, les thérapies combinées s'insèrent également dans le tableau thérapeutique. Ainsi, dans l'optique d'une immunothérapie combinatoire, nous avons développé une souche double recombinante de *N. caninum* capable de sécréter simultanément le super-agoniste de l'IL-15 et un fragment d'anticorps ciblant l'axe inhibiteur NKG2A/HLA-E accru dans le mélanome.

Mots-clés : Immunothérapie combinatoire, *Neospora caninum*, protozoaire, fragment d'anticorps, Interleukine 15, mélanome cutané, cellule Natural Killer

La glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 face aux facteurs de restriction : mécanismes d'action et stratégies d'échappement

Thomas Marceau, Julie Migraine, Alain Moreau, Martine Braibant.

Université de Tours, Unité inserm U1259 MAVIVH

La réplication du VIH-1 dans les cellules hôtes fait intervenir différentes protéines virales et cellulaires qui assurent la réalisation efficace du cycle infectieux. Parmi ces protéines, la glycoprotéine d'enveloppe virale (Env) joue un rôle crucial puisqu'elle permet l'entrée du virus dans ses cellules cibles en provoquant la fusion des enveloppes virale et cellulaire. Cette glycoprotéine est constituée de deux sous-unités, chacune assemblée sous formes de trimères : la gp120, exposée à la surface de l'enveloppe virale, et la gp41, constituant la partie membranaire. La gp120 interagit avec le récepteur CD4 des lymphocytes T et des macrophages, induisant ainsi sa liaison à un co-récepteur cellulaire (CCR5 et/ou CXCR4). L'engagement du co-récepteur entraîne l'insertion de peptide de fusion de la gp41 dans la membrane plasmique conduisant ainsi à la fusion des membranes virale et cellulaire. Exposée à la surface du virus, Env est une cible majeure de l'immunité adaptative humorale par l'intermédiaire d'anticorps neutralisants, mais également de l'immunité innée via l'action de protéines ayant une action antivirale : les facteurs de restriction. Si l'activité antivirale de chaque facteur de restriction a été démontrée le plus souvent dans un contexte de surexpression et dans des modèles de culture cellulaire *in vitro*, la capacité de Env à y échapper reste peu explorée. Les mécanismes d'action de plusieurs de ces facteurs sont incomplètement élucidés et la nature exacte de leur interaction avec Env n'est pas non plus complètement établie. Dans ce contexte, mon travail de thèse se focalise sur l'étude des trois principaux facteurs agissant sur le processus d'entrée du virus dans ses cellules cibles : les protéines IFITM3, SERINC5 et MARCH.

mots-clefs : VIH, enveloppe, échappement, immunité innée, restriction

***Neospora caninum* armé avec un anticorps thérapeutique comme stratégie innovante contre le cancer**

Clément Riviere, Aljeli Muna, Marie-Noëlle Mévélec, Louis Lantier, Isabelle-Dimier Poisson, Nicolas Aubrey, Anne Di Tommaso

UMR ISP 1282,INRAE, Université de Tours Team BioMAP, 31 avenue Monge, 37200 Tours, France

L'immunothérapie avec entre autres les thérapies cellulaires adoptives, les anticorps monoclonaux ou encore les virus oncolytiques constituent les avancées les plus importantes dans le traitement du cancer ces dernières années en raison de leur capacité à fournir des réponses cliniques durables et efficaces. Cependant les avantages thérapeutiques restent limités à une fraction de patients. Dans la volonté de développer de nouvelles thérapies antitumorales, l'équipe Biomédicaments Antiparasitaires (BioMAP) a récemment mis en place une stratégie innovante fondée sur l'utilisation d'un microorganisme non pathogène pour l'homme, *Neospora Caninum* comme agent prometteur dans la lutte contre les cancers. Les études menées par l'équipe ont permis de montrer que cet organisme unicellulaire intracellulaire obligatoire est capable d'induire une régression tumorale sur différents modèles avec comme mécanismes d'actions une lyse directe des cellules tumorales mais aussi l'activation du système immunitaire innée et adaptatif. L'équipe a également obtenu un protozoaire recombinant capable de sécréter l'IL-15 humaine qui possède des propriétés antitumorales améliorées vis-à-vis de la souche sauvage. Fort de ces résultats, l'objectif de ce projet de recherche est de produire un protozoaire capable d'exprimer et de sécréter des anticorps thérapeutiques afin de renforcer l'action anti-tumorale de ce microorganisme. Nous avons d'ores et déjà obtenu une souche recombinante capable de produire et sécréter un anti-PD-L1 (Atezolizumab) sous le format d'un fragment variable à chaîne unique couplé au fragment cristallisable (scFv-Fc). La souche obtenue produit un fragment d'anticorps montrant une fonctionnalité neutralisante vis-à-vis de la protéine PD-1 et est actuellement évaluée en modèle murin. Par ces travaux, nous envisageons de développer une véritable plateforme thérapeutique basée sur l'utilisation de *Neospora caninum* « armé », capable de réintroduire une réponse immunitaire efficace au sein de la tumeur tout en ayant la capacité de sécréter des anticorps thérapeutiques directement dans le microenvironnement tumoral. Cette approche innovante présente la possibilité d'élaborer de nombreuses thérapies et donne ainsi l'opportunité d'améliorer le traitement des cancers, tout particulièrement de mauvais pronostic tels que le glioblastome.

Mots-clés : *Neospora caninum*, Immunothérapie, Anticorps thérapeutiques, Cancer.

Characterization and quantification of antibiotic resistance gene variants in gut microbiota

Ouléye SIDIBE¹, Anne-Carmen SANCHEZ², Guillaume KON KAM KING², Fanny CALENGE², Benoît DOUBLET¹, Sylvie BAUCHERON¹, Anne-Laure ABRAHAM², Sébastien LECLERCQ¹

¹ISP UMR 1282, INRAE, Nouzilly, France

²MaIAGE Unit, INRAE, Jouy-en-Josas, France

The world is reaching a point where the effectiveness of antibiotics could be completely compromised in the near future, if antimicrobial resistance (AMR) continues to spread globally. The intestinal microbiota of human and domestic animals is suspected to be the main reservoir of AMR bacteria and therefore of antibiotic resistance genes (ARGs). Advances in DNA sequencing technologies and more specifically metagenomic approaches have shown that several ARGs are prevalent and shared between most gut microbiota. Although nucleotide diversity is documented for well-known ARGs, the specific distribution of each ARG variant in gut resistomes is still completely unknown. This study aims to understand if ARGs described as identical in different microbiomes are actually the same variants.

We adapted DESMAN, algorithm previously developed to reconstruct bacterial strain genomes from metagenomic data, to characterize ARG variants from a pool of ARGs. This tool was applied to ARGs detected in metagenomic cecal samples of chickens raised under two different conditions. Among 22 dominant ARGs analyzed, 15 have at least 2 stable variants and 7 (*ant(6)*, *bla_{TEM-1}*, *erm(B)*, *erm(F)*, *tet(Q)*, *tet(L)* and *tet(32)*) have variants showing different proportions between cecal metagenomes depending on rearing condition and age of animals. Sequence comparison between ARG variants reconstructed by the DESMAN tool and those identified from bacterial isolates revealed a perfect match. These results attest to the reliability of this tool to reconstruct different variants of the same ARG directly from metagenomic data and to infer their relative proportions in different samples. It opens the way for further analyze the relative abundance of ARG variants in metagenomic datasets and finally deciphering their transmissions between microbiomes of different hosts.

Key words: antibioresistance variants, caecal microbiota, broilers, metagenomic approaches.

Evaluation de l'effet d'un biochar d'*Eucalyptus* sur la mobilité des métaux présents dans un sol minier et leur translocation vers les organes de *Casuarina glauca*.

O. Ayadi^{1,2}, Y. Chafik¹, D. Morabito¹, K. Tlili^{2,3}, Z. Bejaoui² & S. Bourgerie¹

¹LBLGC EA 1207, INRAE, Université d'Orléans, USC1328, Orléans, France

²Faculté des Sciences de Bizerte, Université de Carthage, 7021 Jarzouna, Tunisie

³LEBPAO, Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis, El Manar, Tunisie

La mine de fer de Tamra est de première importance dans le développement économique de la Tunisie. Son site d'extraction se caractérise par des fortes concentrations en éléments métalliques (Pb, Mn, Fe, Zn, et Cd) qui potentiellement peuvent se diffuser dans l'eau, l'air, et les organismes vivants, entraînant des perturbations dans les écosystèmes et des dangers pour la santé humaine. Afin de réduire ces impacts et favoriser la mise en place d'un couvert végétal une approche par phytomanagement assisté à l'aide de biochar est proposée.

Le biochar utilisé provient de la pyrolyse de biomasses ligneuses d'*Eucalyptus*; il est caractérisé par un pH alcalin, une grande surface spécifique et une forte teneur en matière organique. Il est reconnu pour améliorer la qualité des sols et la croissance des végétaux.

Casuarina glauca est une plante actinorhizienne capable de former des nodosités fixatrices d'azote au niveau des racines en s'associant avec des bactéries filamenteuses du sol du genre Frankia. De plus elle peut se développer sur les sites miniers.

Des plantules de *C. glauca* ont été cultivées en pots de 10 kg selon 3 modalités : (1) en présence de terreau (= contrôle), (2) sur sol minier et (3) sur sol minier amendé avec du biochar d'*Eucalyptus* à 5%, sous des conditions semi-contrôlées.

Au cours de la première phase expérimentale (six mois), le biochar a eu un effet positif, d'une part, sur l'immobilisation des métaux dans le sol, en particulier le Cd, Fe et Zn, en modifiant certaines propriétés physico-chimiques du sol (pH, surface spécifique, teneur en matière organique...), d'autre part, sur la réduction de transfert des métaux, en particulier le Pb et Cd, vers les parties aériennes de *Casuarina*. En outre, une augmentation d'environ 15% de la biomasse de *Casuarina* a été enregistrée en présence de biochar.

Un suivi prolongé de cette expérience nous permettra de valider l'effet du biochar sur l'amélioration des caractéristiques physico-chimiques du sol ainsi que sur le développement de *C. glauca* sur un cycle de croissance complet.

Mots-clés : Site minier, phytoremédiation, *Casuarina*, biochar, éléments métalliques

An efficient strategy to bioconjugate disulfide-rich peptides *via* thiol-maleimide chemistry while preserving their bridging pattern

Lylia Azzoug, Hervé Meudal, Karine Loth, Séverine Morrisset-Lopez, Carlo Pifferi and Vincent Aucagne

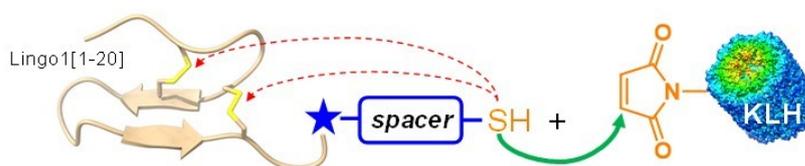
Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans

Generation of specific antibodies against peptides requires their covalent conjugation to large protein carriers, such as keyhole limpet hemocyanin (KLH), to override their inherently weak immunogenicity. For this, most approaches exploit the highly-efficient thiol-maleimide ligation, which enables for the attachment of peptides displaying a single cysteine thiol group, onto a variety of commercial maleimide-functionalized carriers.

Concerning disulfide-containing peptides and proteins, introduction of a spare thiol moiety permits a follow-up thiol-maleimide reaction; nevertheless, disulfide bonds are highly susceptible to undergo intramolecular thiophilic attack by the thiolate required for the reaction, with consequent impairing of their native bridging framework. This “disulfide scrambling” would alter the peptide 3D structure, impairing the antibody specificity towards the native target.

Despite a few studies reported specific antibody production against disulfide-rich peptides *via* strategies involving late-stage introduction of thiol-containing linkers,^{1,2} possible disulfide scrambling was not examined and we sought to systematically evaluate the influence of different thiol-functionalized spacers upon incubation of the peptide-spacer-thiol system in buffers employed for thiol-maleimide reactions.

As model peptide, we chose the well-structured N-terminal domain of the Lingo1 protein, a 20-mer



peptide containing two disulfide bridges and retaining the protein native 3D structure, that we coupled to a small battery of thiol-containing linkers. Interestingly, while derivatization with flexible linkers, comparable with described ones,^{1,2} showed considerable disulfide scrambling upon 2 h in the conjugation buffer (pH 6.6), integration of a short rigid oligoproline linker³ abolished the disruption of the disulfide framework.

The reported strategy provides a valuable resource for the bioconjugation of disulfide-containing peptides *via* standard thiol-maleimide chemistry while maintaining the structural integrity of the disulfide framework, thereby providing homogeneous tools for research and biomedical applications.

Key-words: bioconjugation, thiol-maleimide ligation, thiol-containing linkers, disulfide scrambling.

[1] Katayama, H. and Mita, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 3596.

[2] Katayama, H.; Mizuno, R. and Mita, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2019**, *83*, 1791.

[3] Wilhelm, P.; Lewandowski, B.; Trapp, N.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15829.

RADIOMIQUE ET SIGNATURE MULTIPARAMETRIQUE DU CANCER : ETUDES DE L'HETEROGENEITE ET DE LA VASCULARISATION DU GLIOBLASTOME

Sara Ben Jemaa¹, Rudy Cléménçon¹, Frédéric Szeremeta¹, Gyula Tircsó², Sandra Mème¹

¹Centre de Biophysique Moléculaire CNRS, Plateforme Mo2ving/IRM, Orléans, France

²Département de Physique-Chimie, Université de Debrecen, Debrecen, Hongrie

Objectifs : Le glioblastome est une des tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et agressives chez l'adulte. Son pronostic est souvent sombre. Cela est dû entre autre à une prise en charge tardive, une hétérogénéité tumorale propre au glioblastome et une résistance aux traitements. Le but est d'extraire de multiples paramètres par radiomique à partir d'images IRM *in vivo* chez la souris pour caractériser ces tumeurs au cours du temps. Pour cela, différents paramètres tissulaires et vasculaires sont calculés afin de créer une carte d'identité des tumeurs à différents stades de son développement.

Matériels et Méthodes : Les cellules U87MG ont été injectées dans le cerveau des souris femelles de la lignée Balb/c-nude immunodéficiente (Janvier, France). Les acquisitions IRM ont été réalisées sans et avec un agent de contraste à base de gadolinium, dans un imageur horizontal 7T (Bruker Pharmascan, France). Différents paramètres de volume tumoral, de perfusion et de texture ont été obtenus à partir des images IRM.

Résultats : Une différence significative des profils à J0 (en vert) par rapport aux profils tumoraux à J7 post induction (en rouge) a été mise en évidence par analyse de texture sur des images IRM de glioblastome en contraste T1 et T2. Cette différence est encore plus marquée sur les images en T2 (voir figure 1-B ci-dessous). Les données préliminaires obtenues par IRM de perfusion montrent une tendance à l'augmentation des paramètres de volume plasmatique (Vp) et de perméabilité vasculaire (Ktrans), pour le stade J7 (7 jours post-injection) par rapport au stade J0 (sans injection).

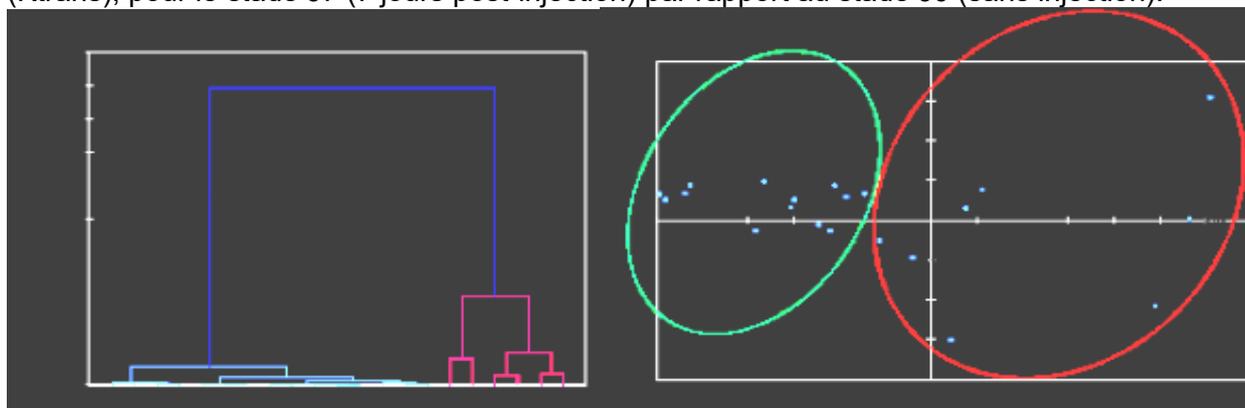


Figure 1

e 1 : (A) Analyse des différents paramètres de texture (Classification Ascendante Hiérarchique) extraits sur des images IRM de perfusion en contraste T2. (B) Profils de texture issus de l'analyse multiparamétrique par Analyse Factorielle des Correspondances des images IRM en contraste T2

Conclusion : Les paramètres de texture ont permis de distinguer les tissus tumoraux des tissus sains par analyse d'images IRM entre J0 et J7. Les paramètres de perfusion issus des acquisitions IRM montrent une tendance à l'augmentation du volume plasmatique et de la perméabilité vasculaire entre les stades J0 et J7.

Références : Chatel M et al. (2005) Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes EMC - Neurologie 2 (3): 257-78

Remerciements : Les auteurs remercient la sous-plateforme Mo2ving/IRM du CBM (Orléans, France).

La microfluidique pour l'investigation des interactions enzyme-effecteur : application à l'hyaluronidase et analyse par électrophorèse capillaire

Zahia BOUCHELAGHEM, Bérengère CLAUDE, Alexandra LAUNAY, Rouba NASREDDINE, Malika MEKHALFI, Reine NEHME*

Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, CNRS FR 2708, UMR 7311, Orléans, France

La microfluidique a connu un progrès considérable dans tous les domaines. En chimie analytique, les micropuces sont devenues d'un intérêt majeur en raison de leurs caractéristiques attirantes, telles que la réduction de la quantité de réactifs, et du temps d'analyse ¹. Dans cette étude, un essai enzymatique sur puce a été développé pour la première fois pour évaluer la dégradation de l'acide hyaluronique (HA) par l'hyaluronidase (Hyal). Ces deux composés sont présents dans la matrice extra-cellulaire (MEC) et sont impliqués dans de nombreuses maladies. L'électrophorèse capillaire (EC) a été utilisée pour le contrôle de la réaction enzymatique sur puce (*on-chip*) et en utilisant le mode conventionnel *i.e. in tubo* ou hors puce (*off-chip*) ². La comparaison des résultats entre les deux modes permet la validation de l'essai *on-chip* mis en place.

La linéarité de la réaction catalysée par l'Hyal a été évaluée en faisant varier le temps d'incubation *on-chip* et *off-chip*. Nous rapportons l'accélération de la réaction de dégradation de l'HA avec un temps significativement réduit ; 30 min *on-chip* vs 90 min *off-chip*. L'influence de varier la concentration du substrat entre 0,1 et 0,6 mg.mL⁻¹ a également été évaluée démontrant l'importance de considérer la viscosité des analytes lors de leur mouvement et leur mélange dans les canaux microfluidiques. L'inhibition de la réaction en utilisant un inhibiteur de référence, l'épigallocatechine gallate (EGCG) a également été étudiée et la valeur d'IC₅₀ a été déterminée avec succès *on-chip* et comparée à celle rapportée dans la littérature en utilisant des méthodes conventionnelles ³. Par ailleurs, un extrait brut d'une microalgue rouge a aussi été testé pour la première fois en utilisant le mode *on-chip* et son effet sur l'Hyal a été évalué. Les résultats obtenus démontrent un effet intéressant sur l'activité enzymatique étudiée.

Tous ces résultats démontrent pour la première fois l'aspect quantitatif et la reproductibilité des tests enzymatiques microfluidiques mis en œuvre pour la caractérisation de l'hyaluronidase.

Mots-clés : microfluidique, enzyme, électrophorèse capillaire, cinétique enzymatique, hyaluronidase, inhibition.

Références :

1. Shang, F., Guihen, E. & Glennon, J. D. *ELECTROPHORESIS* **33**, 105–116 (2012).
2. Fayad, S. *et al. Analytica Chimica Acta* **951**, 140–150 (2017).
3. Kakizaki, I., Ibori, N., Kojima, K., Yamaguchi, M. & Endo, M. *The FEBS Journal* **277**, 1776–1786 (2010).

***Aspergillus fumigatus* extract induces severe lung inflammation and the formation of multinucleated giant cells**

Rania Boussad¹, Chloé Veront¹, Isabelle Maillat¹, Stéphanie Rose¹, Bernhard Ryffel¹, Valérie Quesniaux¹, Romain Boidot², Corentin Richard², Antoine Lefevre³, Patrick Emond³ and Dieudonnée Togbe¹

¹ CNRS & Orleans University, Laboratory of experimental and molecular immunology and neurogenetics (INEM), UMR7355, 3 B rue de la Ferrollerie, Orleans cedex 02, France.

² Centre Georges-François Leclerc - Département de Biologie et de Pathologie des Tumeurs, ICMUB UMR CNRS 6302, 1, rue Professeur Marion, 21079 Dijon Cedex, France

³ Laboratoire de Médecine Nucléaire In Vitro, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2 Bd Tonnellé, 37044 TOURS cedex 1, France

Macrophages are one of the most abundant immune cells in the lung and key players in allergic response, but their role remains poorly understood. Here, we showed that intranasal administration of *Aspergillus fumigatus* extract (ASP) in mice induces lung inflammation with the recruitment of neutrophils and eosinophils, a mixed Th2 and Th17 response but also the formation of multinucleated giant macrophages (MGCs) in lung. In addition to the production of extracellular dsDNA in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), ASP induces cell death by PANoptosis. Analysis of metabolites in BALF revealed an increase in the polyamine spermidine and a decrease in glycolysis metabolites L-glutamine promoting the polarization of M2 macrophages. Transcriptomic analysis by RNA sequencing showed an upregulation of specific M2 macrophages genes signature with increased *Arg1*, *Mrc1*, *Retnla*, *Chil3*, *Ccl17*, *Ccl24*, *IL-4ra*, *Csf1*, *IL-10* and *IL-13*, but a downregulation of efferocytosis genes *MerTK*, *Tyro3*, *Axl*, *Cx3cr1*, *Gas6*, *Lrp1*, *Pros1*, *Tulp1* and *Abca1*. Thus, our study suggests that the formation of MGCs is initiated by high Th2 immune response environment and cell death by PANoptosis. However, the mechanism of MGCs formation and severe lung inflammation need to be further explored

Mots-clés :

Allergic lung inflammation, *Aspergillus fumigatus*, multinucleated giant macrophages.

Comparaison de variétés par des approches d'analyses chimiométrique et de réseaux moléculaires

BUSONT Océane^{1,2}, DA SILVA David¹, ROBERT-HAZOTTE Aline², DESTANDAU Emilie¹

¹ ICOA, UMR7311, Université d'Orléans, 1 Rue de Chartres, Orléans, France

² Shiseido Group Europe Innovation Center, 4 av. du Gén de Gaulle, 45140 Ormes, France

La classification taxonomique permet une meilleure compréhension de la plante étudiée. Après la famille, le genre botanique permet d'introduire le premier terme de la nomenclature. Il comprend différentes espèces correspondant au deuxième mot de la nomenclature. La classification se différencie ensuite en plusieurs variétés, facilitant l'approche florale. Les variétés, peuvent cependant montrer des différences importantes au niveau anatomique, biologique ou chimique. Les fleurs peuvent être particulièrement caractéristiques d'une variété en fonction de leur forme, leurs odeur ou de leur couleur. L'exploration moléculaire de différentes variétés a pour but de comprendre si les différences morphologiques se répercutent au niveau moléculaire. L'étude se base donc sur la comparaison de 5 variétés appartenant à la même espèce végétale.

Dans le cadre de ce projet, une étape d'extraction par Ultrasons avec un solvant hydroalcoolique a été sélectionnée afin d'obtenir une richesse moléculaire des extraits avec une large gamme de polarité et ainsi permettre d'appréhender le potentiel de ces variétés. L'ensemble des extraits a été analysé par UHPLC-HRMS-QTOF. La réalisation d'une analyse chimiométrique (ACP, PLS-DA et Heatmap) a été générée sur les données HRMS permettant une comparaison cartographique des variétés. Parallèlement, une méthode par similarité spectrale (réseaux moléculaires_MS/MS) a été appliquée aux échantillons de chaque variété. Cette technique permet de rapprocher les ions moléculaires proches ayant des ions fragments similaires et de séparer ceux qui n'ont pas de correspondance, la similarité spectrale impliquant une similarité de structure.

Ainsi, l'ensemble de ces deux approches nous permet à la fois de renforcer les différences variétales observables au niveau morphologique mais également d'approfondir l'identification moléculaire des molécules caractéristiques d'une variété d'un côté et les similitudes de l'autre.

Mots-clés : UHPLC-HRMS-QTOF, réseaux moléculaires, analyses chimiométriques

Extraction biphasique de pigments et d'actifs cosmétiques des graines de roucou

Chambaud Marine^{1,2}, Guyomarch Rémi², Destandau Emilie¹

1 Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), CNRS, Université d'Orléans, UMR 7311, 45100 Orléans

2 Terre de Couleur, 37170 Chambray-lès-Tours

Le roucou (*Bixa orellana* L.) est une plante sud-américaine traditionnellement utilisée pour ses vertus tinctoriales et médicinales. L'arille qui entoure les graines de roucou est riche en apocaroténoïdes qui lui donnent sa couleur rouge-orangée caractéristique. La bixine et la norbixine, ses deux principaux pigments, sont toujours utilisés de nos jours comme colorants alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques¹. Les graines de roucou renferment aussi des polyphénols, des tocophérols et des tocotriénols, qui sont des actifs cosmétiques reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-âge et photoprotectives².

L'objectif de ces travaux est de développer une extraction verte permettant d'extraire en une étape des composés de polarités très différentes afin d'obtenir un ingrédient cosmétique directement prêt à formuler. L'extraction biphasique (huile végétale/eau) assistée par ultrasons a permis de répondre à tous ces objectifs. L'eau et l'huile végétale sont à la fois des solvants de polarités différentes et des ingrédients cosmétiques à part entière et ils peuvent être formulés ensemble sous la forme d'une émulsion. Les ultrasons permettent d'intensifier l'extraction des composés en détruisant les cellules végétales par des phénomènes de cavitation, tout en causant peu d'échauffement global de l'extrait, ce qui préserve les actifs. De plus, ils permettent aussi de faciliter les échanges à l'interface eau/huile.

Les paramètres d'extraction ont été optimisés en utilisant l'huile de tournesol dans un mélange 50/50 avec l'eau. L'extrait optimal a été caractérisé par HPLC-DAD-DEDL et par HPTLC couplée à différentes révélations chimiques. Différentes huiles ont ensuite été utilisées afin d'évaluer l'impact de la composition de l'huile sur l'extraction. Le profil, l'activité antioxydante et la couleur des extraits ont alors été comparés. Enfin, différents essais ont été menés pour réaliser l'émulsion et l'extraction en une seule étape afin d'obtenir un ingrédient actif multifonctionnel pré-formulé.

Mots-clés : roucou, *Bixa Orellana*, extraction verte, cosmétique, eau, huile végétale, antioxydants, HPLC, HPTLC

Références :

- [1] Raddatz-Mota, D. et al. Achiote (*Bixa Orellana* L.): A Natural Source of Pigment and Vitamin E. *J Food Sci Technol* 2017, 54 (6), 1729–1741. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2579-7>.
- [2] Pillai, S.; Soni, S. and Dhulap, S. Pharmacological and Cosmeceutical Applications of *Bixa Orellana* L.: A Review of the Scientific and Patent Literature. *Indian Journal of Natural Products and Resources* 2018, 9 (4), 281–289.

Towards genome-wide mapping of the targets of Rho-dependent termination of transcription in *Mycobacterium tuberculosis*

Thuy Duong DO, Mildred DELALEAU, Eric EVENO, Marc BOUDVILLAIN

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans

Mycobacterium tuberculosis (*Mtb*) is a major human pathogen. This is the causative agent of tuberculosis that kills over 1,5 million people each year. Current tuberculosis treatments are long, unpractical, and challenged by the emergence of multi-resistant *Mtb* strains. New anti-tuberculosis drugs are in dire need but their development is impaired by our fragmentary knowledge of *Mtb* physiology. Our team is particularly interested by Rho-dependent termination of transcription, a gene regulatory mechanism that is found only in bacteria and thus represents an attractive target for the development of new antibiotics. Pioneer studies indicate that this mechanism is essential in *Mtb* where it likely governs the expression of a large number of genes. Yet, important differences have been noted with the mechanism of Rho-dependent termination in the dominant paradigm *Escherichia coli*. To identify potential genes regulated by Rho in *Mtb* (and thus putative new therapeutic targets), we have implemented a new screening approach, Helicase-SELEX, which allows the detection of the targets of helicase enzymes such as Rho at the genome scale. Here, I will explain the general principle of Helicase-SELEX, discuss its advantages over other existing approaches to detect Rho targets in *Mtb*, and will also present our achievements to date.

Mots-clés : Bacterial gene regulation ; transcription ; mycobacteria ; enzymatic screening

Poplar short-time and inter-annual epigenetic somatic memories in response to drought-rewatering cycles

Alexandre DUPLAN^{1,2}, Régis FICHOT¹, Alain DELAUNAY¹, Isabelle LE JAN¹, Julien VIGNEAUD¹, Anouar TOUMI¹, Harold DURUFLE², Leopoldo SANCHEZ², Steven STRAUSS³, Yu-Qi FENG⁴, Isabel ALLONA⁵, Hervé COCHARD⁶, Jörg TOST⁷, Stéphane MAURY¹

1 Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC), INRAE, Université d'Orléans, 45067 Orléans, France

2 Biologie intégrée pour la valorisation de la diversité des arbres et de la forêt (UMR BioForA), INRAE Val de Loire, 45075 Ardon, France

3 Department of Forest Ecosystems and Society (FES), Oregon State University, Corvallis, 97331 Oregon, USA

4 Department of Chemistry, Wuhan University, 430072 Wuhan, China

5 Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP), Campus de Montegancedo, 28223 Madrid, Spain

6 Physique et Physiologie Intégrative de l'Arbre en environnement Fluctuant (UMR-PIAF), INRAE, Université Clermont-Auvergne, 63113 Clermont-Ferrand, France

7 National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), 91000 Évry-Courcouronnes, France

The rise in temperatures and the drop in precipitation linked to climate change cause episodes of intense drought and the decline of forests. Sessile and perennial organisms like trees must adapt to survive through two biological processes: i) individual phenotypic plasticity and adaptation, ii) the evolutionary genetic capacity of a population. In addition, after undergoing stress, plants have the remarkable ability to retain stress memory of that event. They exploit this capacity to manage their phenotypic plasticity, to improve their resistance, their resilience and their recovery, to finally increase chances of survival when they encounter similar conditions again. Recent studies have shown that all different biological mechanisms involve an epigenetic component in trees. However, little is known about the effects of recurrent drought-rewatering stress cycles, including epigenetic memory and potential priming effects. This research was conducted out as part of the ANR EPITREE project, which aims to study the impact of DNA methylation, gene expression and allelic variations on the mechanisms of adaptation of trees to their environment. In this context, an experimental device was designed to evaluate the recovery of the tree, after a drought-rewatering cycle of five weeks of drought and one week of re-watering. The response was evaluated one week (short-time) after recovery from a first stress cycle or one week after a second stress cycle carried out one year (inter-annual) after the first. We tested for a memory effect on 6 genotypes representing European natural populations of black poplars (*Populus nigra*), phenotypic and multi-omics characterizations (transcriptome and methylome) were performed on the cambium. This meristematic tissue forms the conductive vessels and allows the production of wood. Our results support a short-time as well as interannual memory related to epigenetic variation, in tree under cycles of water stress.

Keywords: *Populus nigra*, stress plasticity, drought resilience, DNA methylation

Unveiling the Time Course of Upregulated Targets in Extreme Life Resistance through Three Years of In-Orbit Exposure of *Deinococcus radiodurans* Cells during Tanpopo Mission

Pamela Guerillot¹, Tetyana Milojevic^{1*}, Denise Koelbl¹, Emmanuel Ött², Karlis Arturs Moors³

¹CNRS-Université d'Orléans, Orléans, France; ²Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA; ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

*PhD supervisor (tetyana.milojevic@cnrs-orleans.fr)

Life's origin on Earth is widely accepted in the scientific community, but the concept of extraterrestrial life has been considered by some researchers. Recent discoveries of complex organic molecules in comets through space exploration missions have lent credence to the panspermia hypothesis. To investigate microbial space travel inside rocks, the Tanpopo mission was initiated. They examined the effect of cell aggregate size on survival during in situ experiments outside the International Space Station (ISS) for 1 to 3 years. Initial analysis of exposure panels with thick layers of dehydrated cells demonstrated that dead cells on the top layer effectively protected the cells beneath, indicating potential survival of microbial clusters in the ISS orbit, also known as Low Earth Orbit (LEO).

Under the Tanpopo mission, a comprehensive multi-omic analysis has been already performed on *Deinococcus radiodurans* cells exposed for one year. This radiation-resistant bacterium has been extensively studied for its resilience to UV and ionizing radiations as well as low gravity. To investigate further the consequences of long term exposure, we present the results of 3 years of in-orbit exposure outside the ISS using *D. radiodurans* cells.

This study of dehydrated cells exposed in space and non-exposed cells, which were then recovered for two periods, permitted to identify the time course of new upregulated targets in the field of extreme life resistance. The combination of radiation and dehydration during the experiment induced stresses within the cells, particularly oxidative stress. If not scavenged, these ROS damage biological molecules, including DNA, proteins, and lipids, as well as alter cellular physiology and metabolic pathways. Repair mechanisms for DNA damages caused by UV radiation were identified, including the DNA damage response cluster, essential to preserve genome integrity after single-stranded breaks. In order to maintain protein stability, molecular chaperones play a crucial role in restoring proper folding, while membrane trafficking of molecules facilitate cell wall repair, energy uptake, and waste removal. Radiation exposure has been observed to prioritize genome and membrane restoration at the very beginning of the recovery, before pursuing routine cellular physiology processes, in adaptation to the most urgent challenges.

Key-words: Extremophile, Tanpopo mission, Low Earth Orbit

**Enhancement of therapeutic mRNA translation by sequence optimization
*in cellulo and in vivo***

Ayoub Medjmedj, Albert Ngalle-Loth, Federico Perche

Centre de Biophysique Moléculaire CNRS UPR4301

Messenger RNA (mRNA) has immense potential for developing a wide range of therapies, including immunotherapy and protein replacement. Recent clinical trials have highlighted increased reactogenicity when using high mRNA doses. Intending to decrease the therapeutic dose and to increase the potency of mRNA therapeutics. We chose the optimization of untranslated regions (UTRs) as an approach to enhance both mRNA stability and translation efficiency. In this study, we will compare the expression of proteins encoded by synthetic mRNA using a diverse set of 5'UTR and 3'UTR combinations derived from eukaryotic genomes, and RNA viruses. We will evaluate the ability of these different combinations to improve translation initiation and therapeutic protein production in HeLa cells, C2C12 cells, dendritic cells (DCs), and Human Mesenchymal Stem Cells (hMSCs). mRNA with optimized sequences will be used *in vivo* for anticancer vaccination and bone formation.

Mots-clés : mRNA therapeutic, mRNA optimization, UTRs, sequences optimization

Développement de matrices d'ARNm thérapeutiques et évaluation de leur potentiel ostéogène pour la réparation du tissu osseux

Albert NGALLE LOTH¹, Manon MAROQUENNE², Rudy CLEMENÇON¹, Cyril GUIMPIED¹, Joseph HAMACEK¹, Chantal PICHON¹, Delphine LOGEART-AVRAMOGLOU² et Federico PERCHE¹

¹ Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, UPR4301, Université d'Orléans, Orléans Cedex 2, 45071 France

²Laboratoire de Biologie OstéoArticulaire, Bioingénierie et Bioimagerie, UMR CNRS 7052 INSERM U1271, 75010 Paris

Les principaux éléments requis pour réaliser de l'ingénierie tissulaire comprennent les cellules, les protéines et les matrices (d'origine naturelle ou synthétique).

De nombreux matériaux peuvent être utilisés pour créer une matrice adaptée à la régénération osseuse. Cependant, bien que ces matrices permettent la croissance de l'os, elles ne sont pas capables d'induire la régénération de larges défauts osseux. En effet, elles sont incapables de recruter et de stimuler efficacement les cellules ostéoprogénitrices par elles-mêmes.

Des éléments bioactifs tels que les protéines morphogénétiques osseuses (BMP) peuvent être utilisées pour améliorer le potentiel ostéogène des matrices.

De l'ARNm codant pour des BMP peut être utilisé comme alternative à l'administration de protéines recombinantes et d'ADN, pour induire la régénération du tissu osseux.

L'objectif de mon projet de thèse est de développer, caractériser et valider l'efficacité ostéogénique d'ARNm vectorisé, codant pour différentes BMP.

J'ai produit l'ARNm codant pour cinq homodimères fonctionnels de BMP. Par la suite, j'ai optimisé les formulations d'ARNm/vecteurs qui permettent de délivrer l'ARNm dans plusieurs lignées cellulaires, des cellules primaires humaines et *in vivo* sur modèle murin.

Avec nos collaborateurs, mes formulations seront chargées dans des matrices pour comparer la formation osseuse, induite par les différents ARNm codant les BMP *in vivo*.

Mots-clés : Régénération osseuse – ARNm – BMP – Matrice - Vecteur

L'ours brun comme agent de dispersion de la flore pyrénéenne

Grégoire Pauly¹, Cécile Vanpé², Mélanie Roy³, Pierre-Yves Quenette², Jérôme Sentilles²,
Christophe Baltzinger¹, Tanguy Daufresne⁴

¹ INRAE, UR EFNO, Nogent-sur-Vernisson

² O.F.B, Service « Conservation et Gestion des Espèce à Enjeux », Villeneuve-de-rivière

³ UMR E.D.B, Toulouse ; Instituto Franco-Argentino par el Estudio del Clima y sus impactos, Buenos Aires

⁴ UMR Eco&Sols, Montpellier

La dispersion des graines, à l'instar d'autres mécanismes, régit la dynamique des plantes à travers le paysage. Un transport efficace des diaspores affecte des dimensions clés de l'écologie des plantes comme la régénération ou la migration, cette dernière étant primordiale dans le contexte des changements globaux. Les graines peuvent être dispersées de manière abiotique (eau, vent...) et biotique (endozoochorie, épizoochorie). Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes penchés sur l'endozoochorie dans les Pyrénées, soit la dispersion de diaspores via les déjections de vertébrés frugivores. La mégafaune représente un agent de dispersion essentiel dans ces dynamiques. En consommant massivement les graines et les fruits, elle permet souvent une dispersion en quantité, orientée, sur de longues distances et associée à une matrice riche en nutriments. La mégafaune pyrénéenne est aujourd'hui bien diversifiée avec des ongulés (Cervidés, Bovidés, Suidés) et l'Ours brun (Ursidé), tous disperseurs potentiels de la flore unique des Pyrénées. Le rôle de l'ours brun, grand omnivore emblématique, en tant que vecteur de diaspores est encore peu connu dans cette chaîne de montagne malgré son statut de disperseur longue distance efficace et unique dans l'hémisphère nord. A travers nos travaux, nous avons cherché à compléter les connaissances sur le régime alimentaire de l'ours brun, et son rôle en tant qu'agent de dispersion de diaspores à travers les paysages pyrénéens. Pour cela, nous avons utilisé 80 fèces d'ours récoltées par l'Office Français de la Biodiversité entre 2017 et 2021 et couvrant la période d'activité annuelle des ours pyrénéens. Pour étudier le régime alimentaire, nous avons utilisé une approche par métabarcoding sur ces 80 fèces afin d'identifier les organismes consommés. Pour déterminer la dispersion potentielle des diaspores par l'ursidé, nous avons procédé à un suivi expérimental d'émergence des plantules sous serre sur ces mêmes 80 fèces et ce pendant plus de six mois. Nous avons également exploré l'effet intrinsèque de la fèces sur la germination, nous avons donc réparti chaque fèces en deux modalités (2x75g) : une modalité « filtrée » par concentration des graines présentes dans la fèces et une modalité « brute » avec la fèces intacte. Nos travaux permettront de clarifier certains aspects du rôle complexe de ce grand omnivore dans les écosystèmes pyrénéens.

Mots-clés : Dispersion des graines, Endozoochorie, Ours brun, Régime alimentaire, Métabarcoding,

Analyse transcriptomique à l'échelle cellulaire du xylème secondaire chez le peuplier

TAN Yiyi¹, LAURANS Françoise¹, DELANNOY Etienne², GOSSET David³, PILATE Gilles¹, DEJARDIN Annabelle¹

¹ Equipe Physiologie moléculaire de la formation du bois, INRAE, ONF, BioForA, Orléans, France

² Plateforme POPS, Université Paris-Saclay, CNRS, INRAE, Univ Evry, Institute of Plant Sciences Paris-Saclay (IPS2), Orsay, France

³ Plateforme MO2VING, Centre de Biophysique Moléculaire—CBM, UPR 4301, CNRS, Orléans, France

Le bois (xylème secondaire) est un tissu complexe formé de différents types cellulaires : les fibres, les vaisseaux et les rayons. Ces différents types cellulaires ont chacun une fonction distincte, importante pour le développement de l'arbre : les fibres assurent le soutien mécanique, les vaisseaux permettent le transport de l'eau et des minéraux, et les cellules des rayons sont responsables du stockage et du transport radial des nutriments. De plus, la taille, la forme, la nature des cellules ainsi que l'épaisseur de leur paroi cellulaire varient considérablement en fonction du type de cellule. Chaque type de cellule suit une voie de différenciation spécifique, qui est intrinsèquement liée à sa fonction. La formation du bois dérive de l'activité du cambium, un méristème secondaire qui conserve la capacité de se diviser au fil des ans. Le processus de formation du bois est complexe et précis, impliquant à la fois la division des cellules cambiales et leur différenciation en cellules de xylème secondaire.

Dans le cadre de cette étude, nous avons optimisé une méthode single nucleus RNA Sequencing sur des échantillons de bois en cours de différenciation. Sur la base du protocole de Condé et al. (2021), nous avons ajusté les paramètres de FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting) pour exclure les interférences des chloroplastes, afin d'améliorer l'efficacité du système Chromium, et ainsi obtenir des données de transcriptome plus complètes.

Cette étude vise à mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les différences dans les voies de différenciation entre les différents types cellulaires du xylème secondaire chez le peuplier. Nous présenterons ici les premières analyses des résultats obtenus.

Mots-clés : snRNA-Seq, transcriptome, xylème secondaire, cambium, fibre, rayon, vaisseau, Chromium.

PYCLLEN-BASED ZINC-RESPONSIVE MRI CONTRAST AGENTS

Adrien Uguen, Jean-François Morfin, Célia Bonnet

Centre de Biophysique Moléculaire, UPR 4301 CNRS, rue Charles Sadron, 45071 Orléans, France;

adrien.uguen@cnrs-orleans.fr

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-ionising, non-invasive diagnostic technique that provides high-resolution visualisation of soft tissue and vascular structures. Today, nearly 50% of clinical MRI procedures use paramagnetic contrast agents to enhance signal resolution and sensitivity. Gd³⁺ based contrast agents are particularly well-adapted for this purpose. Moreover, they can be rendered responsive to a biomarker, such pH, enzymatic activity, the presence of cations... Indeed, changes in their efficacy (relaxivity) are often based on changes in the hydration number and/or rotational dynamics of the contrast agents, which are the easiest parameters to be tailored by the chemist.[1]

Zinc, the second most abundant metal ion in humans, plays a major role in the functioning of the body. However, its quantitative distribution and exact role are not well understood. Its concentration is highly regulated and any disturbance of its homeostasis is implicated in various pathologies such as cancers (prostate, pancreas and breast), neurodegenerative diseases, or diabetes.[2] Therefore, monitoring Zn²⁺ in vivo by non-invasive technique such as MRI is important in biomedical research to understand its biological role, and to provide earlier diagnosis for specific pathologies.[3]

Gd-based Zn-responsive contrast agents are typically composed of three parts: (1) the Gd³⁺ complex, the MRI active part; (2) the Zn²⁺-bonding unit, and (3) a linker between the two. In the team, we have previously developed a first generation of Zn-responsive systems based on a pyridinic unit for Gd³⁺ complexation.[4] We have further modified the Zn-binding unit to allow for Zn quantification and the systems respond to Zn²⁺ in the presence of Human Serum Albumin (HSA). [5,6] We now aim at further modifying the Gd³⁺-complex using pyclen (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca(15),11,13-triene) derivatives. Pyclen is a macrocyclic unit suitable for Gd³⁺ complexation. The resulting complexes display high thermodynamic stability and kinetic inertness together with fast complexation properties. We will describe here the synthesis of a family of ligands based on pyclen to which a DPA (2,2'-Dipicolylamine) derivative, the zinc binding part, has been appended via a linker.

1. Bonnet, C.S.; Tei, L.; Botta, M.; Toth, John Wiley & Sons: Chichester, **2013**, 343-385.
2. Dick, R. et al. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. **2010**, 25, 572 ; Kelleher, S.L. et al., Adv. Nutr., **2011**, 2, 101-111.
3. Bonnet C.S. Coord. Chem. Rev. **2018**, 369, 91. 4. C.S. Bonnet, F. Caillé et al., Chem. Eur. J., 2014, 20, 10959-10969.
5. K.P. Malikidogo et al. Chem. Commun., **2018**, 54, 7597- 7600.
6. Bödenler M., Malikidogo, K.P. et al. Chem. Eur. J. **2019**, 25, 8236-8239.
7. S. Aime et al., Inorg. Chem., **1997**, 36, 14, 2992–3000.

Impact de l'acylation des lignines sur la formation du bois, le développement des ligneux et la conversion énergétique de la biomasse

Laura Vimenet, Annabelle Déjardin, Nathalie Boizot, Françoise Laurans, Richard Sibout, Gilles Pilate,

INRAE, ONF, BioForA, Orléans, France

Les lignines sont des polymères complexes résultant de l'assemblage de trois composés phénoliques élémentaires, les unités H, G et S. Ce composé majeur du bois est impliqué dans l'imperméabilisation des vaisseaux conducteurs de sève, les propriétés des fibres responsables du soutien mécanique de l'arbre et a un rôle de barrière contre l'attaque des pathogènes. En revanche, elles constituent un obstacle pour la production de bioéthanol à partir de la cellulose du bois.

Les lignines peuvent être plus ou moins acylées : c'est le cas chez les Monocotylédones qui ont des lignines acylées avec le *p*-coumarate et le ferulate, tandis que chez le peuplier, les lignines sont acylées avec le *p*-hydroxybenzoate. Bien que très répandue, le rôle de l'acylation des lignines dans la physiologie de l'arbre n'est pas clairement établi. Cependant, il a été montré que l'acylation des lignines est corrélée avec un polymère plus fragmenté et, en conséquence, un meilleur rendement de saccharification (Lapierre et al, 2021).

L'étude développée sur peuplier portera :

- sur une acylation naturelle : dosage et localisation du *p*-hydroxybenzoate dans le bois de peupliers dans différentes conditions environnementales.
- sur une acylation artificielle : dosage et localisation du *p*-coumarate chez des peupliers exprimant une enzyme d'acylation spécifique des monocotylédones et présentant des lignines ayant des proportions variables en H, G et S.

Référence :

Lapierre C, Sibout R, Laurans F, Lesage-Descauses MC, Déjardin A, Pilate G, 2021. The PMT-driven *p*-coumaroylation of poplar lignins impacts lignin structure and improves wood saccharification. *Plant Physiology*, 187:1374-1386.

Comparative phylogeographic histories of two conifer–damaging *Hylurgus* bark beetles in Eurasia

Yuan Yuan¹³, Alain Roques¹³, Lili Ren²³, Emmanuelle Magnoux¹³, Shi Juan²³, Youqing Luo²³, Eckehard Brockerhoff⁴, Marie-Anne Auger-Rozenberg¹³ & Géraldine Roux¹³

¹INRAE, Zoologie Forestière, Orléans, 45075, France

²Beijing Key Laboratory for Forest Pest Control, Beijing Forestry University, Beijing, 100083, China

³Sino-France Joint Laboratory for Invasive Forest Pests in Eurasia, Beijing Forestry University, Beijing, 100083, China

⁴Swiss Federal Research Institute WSL, Birmensdorf, 8903, Switzerland

Hylurgus ligniperda and *H. micklitzi* are Palaearctic species of bark beetles often occurring in sympatry, especially around the Mediterranean basin. The polyphagous *H. ligniperda* is an economically- important pest infesting a large number of conifer species in the genera *Pinus*, *Abies*., *Larix*., *Picea*, and *Pseudotsuga*. Although it's present all over Europe, it has already invaded almost all continents, largely damaging pine trees. The oligophagous *H. micklitzi* is a circum-Mediterranean bark beetle feeding only on four species of *Pinus* spp., and has not been observed as an invader in any other region. Both species develop on the lower section of weak, dying or newly dead trees and infest the main root system and wood in contact with the ground. As these species have similar life history traits, host-pines, and find in sympatry in Europe, they provide excellent models for applying a comparative approach to identify historical patterns of population differentiation and the influence of species-specific ecological characteristics. By combining knowledge on host and insect species with mitochondrial DNA markers, we intend to unravel the evolutionary histories of these congeneric species. For both species, specimens were obtained from ethanol-baited traps: in native areas of France, Spain and Italy, and in invaded China for *H. ligniperda*, and in the native distribution of France and Spain for *H. micklitzi*. Preliminary results suggest that *H. ligniperda* has two main divergent clades in France, while *H. micklitzi* is characterized by lower genetic diversity and shallow population structure.

Keywords : *Hylurgus*, genetic structure, Mediterranean Basin, mitochondrial marker

Les herbicides à base de glyphosate, une menace pour le développement embryonnaire chez la poule ?

Mathias Fréville^a, Anthony Estienne^a, Christelle Ramé^a, Joel Delaveau^b, Loïse Serra^a, Aikaterini Kallianioti^a, Pascal Froment^a, Joëlle Dupont^a

^aCNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, Nouzilly 37380, France

^bUEPEAT, INRAE, Nouzilly 37380, France

Les herbicides à base de glyphosate (GBH) sont les herbicides les plus utilisés en agriculture dans le monde. De nombreuses études montrent que l'exposition aux GBHs peut nuire au métabolisme et à la fertilité sur différents modèles animaux. Notre équipe a notamment montré qu'une exposition alimentaire chronique à un GBH peut perturber le microbiote caecal et augmenter le poids du gésier chez la poule de chair. Ces effets sont observés parallèlement à une augmentation du stress oxydatif plasmatique, et à une augmentation considérable des mortalités embryonnaires précoces et tardives associée à une forte concentration de glyphosate dans l'œuf. Le but de la présente étude est donc de caractériser les effets d'une exposition à un GBH sur le développement embryonnaire de la poule. Nous avons injecté ou non (non injecté) des doses croissantes de GBH (0,03 ng/g d'œuf; 0,3 ng/g d'œuf; 3 ng/g d'œuf et 30 ng/g d'œuf d'équivalent glyphosate) ou de PBS (contrôle) dans des œufs à E13 (c'est-à-dire à leur 13ème jour de développement) et nous avons pesé les organes de ces mêmes embryons à E17 soit après 4 jours d'exposition. Les cœurs des animaux exposés à la plus faible dose de GBH (soit 0,03 ng d'équivalent glyphosate/g d'œuf) étaient significativement plus lourds (0,01 +/- 0,0004 poids cœur/poids œufs) que ceux de tous les autres embryons ((0,008 +/- 0,0001 poids cœur/poids œufs) (c'est-à-dire exposés à toutes les autres doses et les témoins). Nous avons alors réalisé des cultures primaires de fibroblastes cardiaques embryonnaires ainsi que des cultures primaires de cellules musculaires lisses embryonnaires issues de gésiers, que nous avons exposées à des concentrations de GBH comprises entre 0,018 et 18 mg d'équivalent glyphosate/L. Nous avons observé que la dose la plus élevée (18 mg d'équivalent glyphosate/L) réduisait significativement la viabilité cellulaire et la prolifération des cellules primaires cardiaques (-34,8 +/- 1,22% et -34,7 +/- 1,27%, respectivement) et de gésier (-25,9 +/- 1,92% et -27,9 +/- 5,14%, respectivement). La réalisation d'une procédure appelée Chorioallantoic Membrane Assay (ou CAM Assay) nous a finalement permis d'observer que la dose de 0,03 ng d'équivalent glyphosate/g d'œuf réduisait significativement la néovascularisation des œufs à E10 (-35,8 +/- 17,1 %). Ainsi, ces résultats montrent que l'exposition des embryons au GBH peut entraîner des effets tératogènes chez la poule.

Mots-clés : Herbicide à base de glyphosate, Œuf, CAM Assay, Développement embryonnaire

Oxytocin and vasopressin expression variability reflects behavioral heterogeneity in mouse model of social deficits

Caroline GORA¹, Ana DUDAS¹, Océane VAUGRENTE¹, Gaëlle LEFORT², Emmanuel PECNARD¹, Lucile DROBECQ¹, Lucas COURT¹, Anil ANNAMNEEDI^{1,3}, Pascale CREPIEUX¹, Lucie PELLISSIER¹

¹Team BIOS, Unité PRC, Centre INRAE Val de Loire, Nouzilly, France,

²Platform ISLANDe, Unité PRC, Centre INRAE Val de Loire, Nouzilly, France,

³current address: Department of Biotechnology, Faculty of Engineering and Technology, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Chennai, India

Social interaction deficits including autism spectrum disorders (ASD) result from genetic, social experience and/or environmental factors. ASD are diagnosed based exclusively on behavioral symptoms, deficits in social communication and interactions and restricted and repetitive interests or behaviors. The two neuropeptides, oxytocin and vasopressin play a key role in the regulation of social behaviors. Although they might contribute to social interaction deficits, the underlying molecular mechanisms of this complex system remain elusive.

First, this project aimed at determining the dynamic profile of on oxytocin (*Oxt*) and vasopressin (*Avp*) transcription and translation following distinct social interactions in wild-type mice and in four models of social interactions deficits (*Oprm1*, *Shank3*, *Fmr1* KO and chronically isolated mice). Two months old animals were subjected to social interactions with a sex and age-matched family member or unknown congener versus control interaction with an object. *Fmr1* and *Shank3* KO mice have social interaction deficits with an unknown congener in all and social novelty tests, respectively. None of the models display social deficits with a family member. Furthermore, *Fmr1* KO mice also show a dysregulation of *Oxt* and *Avp* genes, especially in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Finally, our dataset revealed a positive correlation between oxytocin and vasopressin expression (up to 95%) regardless of the mouse models, types of social interaction and brain structures.

In conclusion, these data highlight the importance of studying the underlying plasticity molecular mechanisms of oxytocin and vasopressin regulation and their potential implication only in subtypes of mouse models of social interaction deficits.

Keywords: oxytocin, vasopressin, autism spectrum disorders, social behavior, neurobiology

La disruption du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogénèse

Aikaterini Kallianioti^a, Claire Chevaleyre^a, Christelle Ramé^a, Guillaume Bourdon^a, Jeremy Grandhaye^a,
Veronique Douard^b, Pascal Froment^a

^aCNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France

^bMicalis Institute, INRAE, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

Au cours des dernières décennies, la consommation de sucres dans le monde a drastiquement évoluée et notamment le fructose est devenu un constituant majeur de notre alimentation moderne (consommation multipliée par 6 en 100 ans). Cette consommation de sucres est associée à une augmentation des cas de maladies métaboliques ainsi que du taux d'infertilité qui s'accroît. En effet, il a été montré qu'une alimentation enrichie en fructose induit des altérations marquées de la fonction testiculaire chez le rongeur, bien que le mécanisme sous-jacent reste incertain. En clinique humaine, l'infertilité masculine a augmentée avec l'obésité et est devenue un problème sociétale et de santé assez important. Parmi les mécanismes connus, il a été montré que le fructose ainsi que d'autres sucres sont transportés dans la cellule par les transporteurs GLUT5 (*SLC2A5*), GLUT7 (*SLC2A7*) ou GLUT8 (*SLC2A8*) au niveau testiculaire. Le transporteur GLUT5 est cependant le seul qui est spécifique du fructose et présente une expression forte dans l'intestin, le cerveau et les testicules. Toutefois, peu d'études se sont intéressées à GLUT5 dans les testicules. L'objectif de notre étude est de mieux comprendre le rôle de ce transporteur dans la fonction testiculaire, notamment en regardant l'impact chez la souris de l'inhibition de *Glut5* ou de son invalidation sur la fonction testiculaire. Pour cette étude, nous avons utilisé un modèle de souris génétiquement modifié (*Glut5*^{-/-} knockout). Ces souris présentent une baisse de la fertilité associé à une altération des étapes finales de la spermatogenèse ainsi qu'une perturbation de la synthèse des androgènes associés à une détérioration de la dynamique mitochondriale. Des approches omics et *in vitro* sont en cours pour mieux définir les voies de signalisation perturbées.

Mots-clés : fructose, transporteur, GLUT5, sucres, infertilité, masculine

Evaluation de la toxicité de l'extrait aqueux de *Scabiosa artropurpurea var.maritima* chez les souris .

Wijden NIAMA^{1,2}, Samia BEN SAID², Christelle RAME¹, Mohamed AROUA², Mokhtar MAHOUACHI²,
Pascal FROMENT¹, Joëlle DUPONT¹

1 CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, Nouzilly, France

2 Laboratoire Appui à la Durabilité des Systèmes de Production Agricole dans la Région du Nord-Ouest, ESAK, Le Kef, Tunisia, University of Jendouba, 7100 Jendouba, Tunisia.

Scabiosa artropurpurea var.maritima (SAVM) est une plante largement répandue dans la région méditerranéenne et utilisée en médecine traditionnelle. Nous avons évalué la composition biochimique et la toxicité de l'extrait aqueux de la plante SAVM entière après une administration orale à des souris mâles. L'analyse biochimique de la SAVM a révélé des niveaux élevés de sucres réducteurs et des teneurs significatives en flavanoïdes et en phénols totaux. L'extrait aqueux de la SAVM a été administré quotidiennement par gavage à des souris à des doses de 300 (groupe 1), 2000 (groupe 2) et 4000 (groupe 3) mg/kg de poids vif par jour pendant 14 jours. Nous n'avons pas observé des différences significatives dans la quantité d'aliment ingéré, le poids corporel de l'animal et le poids relatif des organes à l'exception d'une augmentation du poids des vésicules séminales dans le groupe 3. Les paramètres hématologiques ont révélé l'absence d'effets indésirables de la consommation orale prolongée de SAVM à l'exception d'une légère augmentation du pourcentage d'hématocrite dans les groupes 1 et 3 et d'une diminution du pourcentage de granulocytes dans le groupe 2. L'examen histopathologique n'a pas montré des différences au niveau des organes vitaux. Nous avons également observé aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction, notamment la concentration de testostérone plasmatique, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. Sur la base de nos résultats, nous pouvons conclure que l'extrait aqueux de SAVM pourrait être considéré pour la médication orale chez les animaux.

Mots-clés : *Scabiosa artropurpurea var.maritima*, composition biochimique, la toxicité et souris.

Les comportements sociaux reflètent-ils une adaptation locale chez le forficule ?

Laura Pasquier¹, Joël Meunier¹, Charlotte Lécureuil¹

1 : Institut de recherche sur la biologie de l'insecte UMR7261, *Université de Tours, Centre National de la Recherche Scientifique*
Av Monge 37200 TOURS - France

Le succès d'invasion d'une espèce repose généralement sur sa capacité à adapter ses traits d'histoire de vie aux contraintes d'un nouveau milieu. À ce jour, la plupart des études sur cette question se focalisent sur la physiologie ou la reproduction des espèces, et ne prennent que peu en compte la capacité d'adaptation d'une espèce en termes de comportements sociaux. Ici, nous avons testé cette capacité chez le forficule européen, un insecte invasif en Amérique du Nord et dont les mères expriment des soins envers les œufs et les juvéniles. À l'aide d'une expérience de jardin commun, nous avons mesuré 11 formes de soins maternels et 14 traits physiologiques sur 376 femelles prélevées dans 7 populations distantes de 10 à 45 km en France. Nos résultats montrent d'abord que tous les traits physiologiques mesurés diffèrent entre ces 7 populations (poids, jour de ponte, nombre d'œufs, vitesse de développement des œufs, taux d'éclosion...). En revanche, ces différences ne se retrouvent pas sur les comportements (défense des œufs et des juvéniles contre les prédateurs, transfert de nourriture entre mère et juvéniles, activité générale des mères et des juvéniles...). Ces résultats suggèrent la présence d'adaptations locales du forficule en termes de physiologie/reproduction, mais pas en termes de soins maternels. On peut donc se demander si les pressions de sélection exercées sur ces soins sont communes à toutes les populations, ou si l'expression de ces soins est un phénomène plastique dépendant principalement des conditions dans lesquelles les femelles se trouvent au moment de les exprimer.

Mots-clés : soins maternels ; physiologie ; populations ; comportements sociaux ; forficule

La peau de la face chez la poule change de couleur en fonction des situations émotionnelles

Soulet D, Lansade L, Piégu B, Lefort G, Blache M-C, Parias C, Lévy F, Love S, Bertin A^a, Arnould C^a

PRC, CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, 37380, Nouzilly, France

^a ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail

Les changements de couleur de la peau du visage par afflux sanguin sont des marqueurs d'émotions chez l'Homme. Cette capacité des parties de peau dénudées à changer transitoirement de couleur a été décrite chez plusieurs espèces d'oiseaux. Cependant, elle n'a jamais été étudiée dans le cadre des émotions, à l'exception d'une expérience portant sur les interactions positives soigneur-animal chez le Ara bleu (*Ara ararauna*). Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si la poule domestique (*Gallus gallus domesticus*) était capable de changer de couleur de peau en fonction du contexte émotionnel dans lequel elle était.

L'étude a porté sur deux races de poules rustiques juvéniles (Pékings n=10, et Meusiennes n=7), maintenues en semi-liberté. Elles ont été filmées dans des situations à valeurs émotionnelles contrastées : Bain de poussière, test de Récompense (valence positive de forte intensité) ; Toilettage, Repos, Mange (valence positive de faible intensité) ; Alerte, test de Capture (valence négative de forte intensité). Des images ont été extraites de ces films à partir desquelles le taux de rouge des zones dénudées de la face (crête, barbillion, oreillon, joue) a été mesuré (environ 30 images/poule/situation). Il existe une interaction significative entre les situations et les zones d'intérêt pour la variation du taux de rouge chez les deux races (Meusiennes : p=0,002, Pékings : p=0,0003). Quelle que soit la zone, le taux de rouge varie de manière significative en fonction du contexte émotionnel. La joue est la région où les situations sont le plus nettement dissociées : le taux de rouge est significativement plus important pour les situations Alerte, Capture et Récompense que pour Repos, Mange et Toilettage. Le Bain de poussière est significativement différent des autres situations avec un taux de rouge intermédiaire chez les Meusiennes, alors qu'il n'est significativement pas différent de Alerte et Récompense chez les Pékings. La couleur de la peau de la face est donc plus claire dans les situations à valence émotionnelle positive de faible intensité et plus rouge pour les émotions de forte intensité. De plus, il semblerait qu'elle soit plus rouge pour les émotions négatives de forte intensité que pour les émotions positives de forte intensité.

Mots-clés : émotions, expression faciale, taux de rouge, *Gallus gallus domesticus*, communication

A global catalogue of genomes and protein sequences from termite microbiomes

Nachida TADRENT¹, Franck DEDEINE¹ and Vincent HERVÉ^{1,2}

1 Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte, UMR 7261, CNRS-Université de Tours, 37200, Tours, France

2 Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, UMR SayFood, 91120, Palaiseau, France

Advances in whole metagenome shotgun sequencing and associated bioinformatics approaches facilitate environmental studies of microorganisms at both the community and genome levels. Several efforts have been made to centralize information and make it more accessible to microbial ecologists by establishing genome and/or protein catalogues specific to a given environment (e.g., the genomic catalogue of earth's microbiomes, the gene catalogue of the mouse gut, the catalogue of reference genomes from the human gut microbiome, the ocean gene atlas). These valuable resources allow a better understanding of the structure, dynamics and functions of microbial communities. In this study, we are interested in the microbiota of termites, which are the most efficient insects to degrade lignocellulose, and are therefore ecologically and economically important. They possess a complex and diverse gut microbial community (Bacteria, Archaea, Eukaryota) that contributes greatly to the lignocellulosic digestion process. Although many studies have described the taxonomic diversity and community structure of the termite microbiota, the roles of individual lineages involved in the digestive and metabolic functions remain poorly understood.

To reveal the functional and metabolic potential of the microbial community, we built the largest resource of microbial genomes associated to termites as well as the related catalogue of proteins. First, a literature search of metagenome and genome collections of termite hosts and all their associated microbes (Bacteria, Archaea, Protists, Fungi) was performed according to the PRISMA [1] protocol. Second, using *SnakeMAGs* [2], we reconstructed 496 bacterial and archaeal metagenome-assembled genomes (MAGs) with completeness $\geq 50\%$ and contamination $\leq 10\%$ (according to CheckM [3]) and not chimeric (according to GUNC [4]) from 80 publicly available Illumina shotgun metagenomes. The use of metagenomics allowed us to overcome the culture-dependant biases and thus to cover greater diversity. This dataset was further enriched by 1073 prokaryotic and 28 eukaryotic genomes (from both MAGs and microbial isolates) retrieved from public databases. Altogether we constructed a comprehensive catalogue containing 1597 genomes. In addition, we conducted a protein-level assembly using Plass [5] directly from cleaned metagenomic reads to massively recover microbial proteins associated with termites. Predicted proteins from MAGs and collected genomes were also added to the Plass results and clustered using MMseq2 [6] to produce a large catalogue composed of millions of non-redundant proteins.

This data set, which integrates the largest collection of termite-related microbial genomes and its associated protein catalogues, will facilitate genome-centric studies and thus will improve our understanding of these fascinating host-microbiota interactions and their evolutionary dynamics.

Keywords: Metagenomics, microbiota, microbiology, genome catalogue, proteins catalogue.

References

1. Page, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). (2021).
1. Tadrent, N., Dedeine, F., & Hervé, V. *SnakeMAGs*: a simple, efficient, flexible and scalable workflow to reconstruct prokaryotic genomes from metagenomes [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 11, 1522. (2023).
1. Parks, D. H. et al. CheckM: Assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Research*, 25(7), 1043–1055. (2015).
1. Orakov, A. et al. GUNC: detection of chimerism and contamination in prokaryotic genomes. *Genome Biology*, 22(1). (2021).
1. Steinegger, M., Mirdita, M., & Söding, J. Protein-level assembly increases protein sequence recovery from metagenomic samples manifold. *Nature Methods* 2019 16:7, 16(7), 603–606. (2019).
1. Steinegger, M., & Söding, J. Clustering huge protein sequence sets in linear time. *Nature Communications*, 9(1). (2018).

Développement d'un *linker* pégylé ramifié pour contrôler l'hydrophobicité d'un conjugué minibody-MMAE homogène évalué *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles de cancer du sein.

Etienne Auvert^b, Emmanuel Douez^a, Émilie Allard-Vannier^{a,*}, Imène Ait Mohamed Amar^b, Louis Jolivet^c, Aurélie Maisonia-Besset^d, Tiffany Witkowski^d, Jean-Michel Chezal^d, Cyril Colas^{e,f}, Fanny Boursin^c, Caroline Denevault-Sabourin^b, Nicolas Aubrey^c, Nicolas Joubert^{b,*}.

^a: EA 6295 NMNS, Université de Tours, F-37200, Tours, France,

^b: UMR 1100 CEPR, INSERM, Université de Tours, F-37200, Tours, France,

^c: UMR 1282 ISP, INRAE, Université de Tours, Equipe BioMAP, F-37200, Tours, France,

^d: UMR INSERM 1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Université Clermont Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France

^e: UMR 7311 ICOA, CNRS, Université d'Orléans, Rue de Chartres, F-45067 Orléans, France,

^f: UPR 4301 CBM, CNRS, Université d'Orléans, Rue Charles Sadron, F-45071 Orléans, France

Le Kadcyra[®] (trastuzumab emtansine) a marqué une avancée majeure en tant que premier conjugué anticorps-cytotoxique (ADC ou *antibody-drug conjugate*) approuvé par la *Food and Drug Administration* en 2013 pour le traitement des tumeurs solides et contre le cancer du sein HER2+.¹ Cependant, malgré les progrès réalisés avec cet ADC de deuxième génération, plusieurs limitations subsistent, telles que son hétérogénéité, son activité limitée contre les tumeurs présentant une expression antigénique hétérogène ou faible, ainsi qu'une pénétration tumorale sub-optimale. Pour pallier ces limitations, diverses stratégies de développement se concentrent sur des technologies de bioconjugaison régiosélective, l'utilisation de nouveaux cytotoxiques, l'optimisation des *linkers* et/ou l'exploration de formats d'anticorps.

Pour parvenir à des ADCs mieux développés, un paramètre essentiel à prendre en compte est la gestion de l'hydrophobicité liée au *linker-drug*, qui augmente avec le *drug-to-antibody ratio* (DAR) de l'ADC et qui limite la valeur de ce dernier dans un ADC. Dans le cadre de cette étude, un *linker* pégylé innovant a été développé afin de contrôler l'hydrophobicité de la MMAE et de sa gâchette sensible à la cathepsine B. Ce *linker* pégylé a été utilisé avec succès pour générer un ADC homogène avec un DAR de 8 et un conjugué minibody avec un DAR de 4, ciblant HER2. Les deux immunoconjugués ont ensuite été évalués *in vitro* et *in vivo* sur des modèles de cancer du sein HER2 positifs. Cette étude a montré que le conjugué minibody-MMAE avec un DAR de 4 était l'immunoconjugué le plus performant en termes d'internalisation cellulaire *in vitro*, de cytotoxicité, de biodistribution chez les souris et de réduction efficace de la taille des tumeurs *in vivo*. Ces résultats offrent des réflexions intéressantes pour le développement d'ADCs.

Mots-clés : immunoconjugué, ADC, MMAE, cancer du sein HER2+

Development of new macrocyclic Pim-1 and Pim-2 inhibitors targeting Pim kinases in leukemia

Camille Blouet^{(1)*}, Gautier Peyrat⁽²⁾, Thomas Robert⁽³⁾, Stéphane Bach⁽³⁾, Pascal Bonnet⁽²⁾, Marie-Claude Viaud-Massuard⁽¹⁾, Samia Aci-Sèche⁽²⁾, Caroline Denevault-Sabourin⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Proteolytic Mechanisms in Inflammation Team, CEPR, University of Tours, INSERM, UMR 1100, Tours ;

⁽²⁾ Structural Bioinformatics & Chemoinformatics team, ICOA, University of Orléans, CNRS, UMR 7311, Orléans ;

⁽³⁾ Kinase Inhibitor Specialized Screening facility (KISSf), Sorbonne University, CNRS, FR 2424, Roscoff.

Proviral integration site for Moloney murine leukemia virus (Pim) kinases belong to a small family of constitutively activated proto-oncogenic serine/threonine protein kinases, constituted of three isoforms: Pim-1, Pim-2 and Pim-3. These oncoproteins control many cellular functions acting as oncogenic survival factors. There are overexpressed in a wide variety of hematopoietic cancers like myeloid leukaemia¹ and are considered as relevant targets for cancer therapy. Moreover, crystallographic studies of Pim-1 and Pim-2 revealed that Pim kinases possess particular properties, which can be exploited for the synthesis of new selective inhibitors.¹ Preliminary works allowed the identification of the quinoxaline-2-carboxylic acid **1** as a new lead compound able to inhibit the *in vitro* enzymatic activity of Pim-1/2 at submicromolar concentrations^{2,3}. The project objective is to develop new Pim-1/2 quinoxaline macrocyclic analogues of lead compound **1**, with an improved cellular potency and a good selectivity profile. Indeed, macrocyclization allows restriction of the conformational freedom observed in small molecules, permitting to optimize affinity and selectivity^{4,5}. The design of macrocycles was realized in collaboration with the SB&C team (ICOA), using a new *in silico* tool (Fragments2Drugs) to design novel bioactive molecules, by *in silico* fragment-based ligand design coupled to prediction of binding kinetics. Finally, 24 macrocyclic structures were identified with a Synthetic Accessibility Score < 5. Among these potential new compounds, we selected the target macrocyclic quinoxaline **9**, according to chemical feasibility criteria, to be synthesized and tested. The synthesis of the quinoxaline scaffold was achieved using methodologies previously developed in our laboratory². Access to the desired macrocycle was then realized in 6 steps, starting from a 5-nitroquinoxaline key intermediate. Macrocycle **9** was then evaluated for its ability to inhibit the *in vitro* enzymatic activity of human Pim-1 and Pim-2 kinases and over a small in-house panel of six human off-target protein kinases to determine its selectivity profile.

Key words: Leukemia, Pim-kinases inhibitors, Macrocycles, Quinoxaline.

¹ Alvarado, Y.; Giles, F. J.; Swords, R. T. The PIM Kinases in Hematological Cancers. *Expert Rev. Hematol.* 2012, 5 (1), 81–96. ² Oyallon, B.; Brachet-Botineau, M.; Logé, C.; Bonnet, P.; Souab, M.; Robert, T.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Berthelot, P.; Gouilleux, F.; Viaud-Massuard, M.-C.; Denevault-Sabourin, C. Structure-Based Design of Novel Quinoxaline-2-Carboxylic Acids and Analogues as Pim-1 Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 154, 101–109. ³ Oyallon, B.; Brachet-Botineau, M.; Logé, C.; Robert, T.; Bach, S.; Ibrahim, S.; Raoul, W.; Croix, C.; Berthelot, P.; Guillon, J.; Pinaud, N.; Gouilleux, F.; Viaud-Massuard, M.-C.; Denevault-Sabourin, C. New Quinoxaline Derivatives as Dual Pim-1/2 Kinase Inhibitors: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules* 2021, 26 (4), 867. ⁴ Basit, S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 134, 348-356; ⁵ Verstovsek, S. et al. *Future Oncol.* 2015, 11, 2819-2830.

A road map to manual segmentation of cerebral structures

^aFanny Darrault; ^{a,b}Guillaume Dannhoff; ^aChristophe Destrieux; [°]Maelig Chauvel; ^aThéo Delmaire; ^aSimon Louchez; [°]Cyril Poupon; [°]Ivy Uszynski; ^{a*}Igor Lima Maldonado; ^{a*}Frédéric Andersson.

^a UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France ;

^b CHU de Strasbourg, Strasbourg, France ;

^c Unité BAOBAB, NeuroSpin, Université Paris-Saclay, CNRS, CEA, 91191, Gif-sur-Yvette, France ;

* These authors contributed equally to this work.

Manual segmentation is an essential tool in the researcher's technical arsenal. It is a frequent practice necessary for image analysis in many kinds of protocols, especially when regions of interest are required (volumetry, connectivity...). Despite its primary relevance, the manual segmentation process has received little attention in the literature. Some works mention addressing strategies for specific structures, but – to our knowledge – no publication has discussed what should be considered good practices and why. Similarly, in many papers, in spite of the major impact of the quality of the segmentation on the results, the details of how the segmentation was planned and carried out are often briefly or not mentioned.

Although manual segmentation is an expert-dependent procedure, the upstream identification of the best methodological strategies ensures quality and reproducibility. Furthermore, recent advances in neuroimaging, such as ex vivo imaging or ultra-high field Magnetic Resonance Imaging, enable new acquisition modalities and the visualization of minute structures.

In this context of new challenges, we propose a general roadmap for optimizing both the technique and the reporting of manual segmentation of cerebral structures, presenting the rationale behind every item. For each of them, the relevant elements of the literature were gathered and cited. The article is accompanied by a checklist that can be used to verify that the critical steps are respected.

Mots-clés : Segmentation, Manual segmentation, Parcellation, Anatomy

Riemannian metrics for characterization of longitudinal patterns in Alzheimer's Disease

Antoine De Mori, Clovis Tauber

UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm

Alzheimer's Disease (AD) is the one of the main neuro-degenerative disease both nationally and internationally. In France, in 2018, the disease tackled over 1 million individuals, and the amount is predicted to reach 1.8 million until 2050 as depicted [1]. Moreover 17% of the 75 years old and more have to face it and its represents 70% of the dementia linked to age. All around the world, according to the World Health Organization [2], it is 33 to 38.5 millions cases in 2023. This national and international health care is a sharp subject for both states and Health organization due to the amount of cases but also because the diagnosis of the disease presents huge difficulties, leading to limitation for planning future evolution of the aged people state, and an absence of treatment to cure it. To face those difficulties, in 2004 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [3] (ADNI) began with a first 5 years study, called ADNI-1, which have been renewed with ADNI-2 and ADNI-3. The main objectives of ADNI were the creation of a huge Database grouping longitudinal and multi-modal data from individual for the early detection of AD and the development of diagnostic process. Since 2004, thousands of individuals joined this initiative leading to a large and representative database focused on that specific disease. In 2022, [4] presented a Convolutional Neural Network (CNN) to diagnose an individual at a given time based on a brain MRI and external data like cognitive scores and background information. Focusing a 3ways classification, for Cognitive Normal (CN), Mild Cognitive Impairment (MCI) and AD, they were able to reach an accuracy near to 80%. Never the less, they did not take into account the longitudinal aspect of the data allowing by ADNI. On that purpose, [5] trained Long Short-Term Memory (LSTM) algorithm to predict at 2.5years based on 4 timepoints the diagnostic of an individual. They reached an accuracy of 86.08% for classification. We then decided to exploit those results and add a longitudinal component to their results. On that purpose, we chose the properties of the Riemannian geometry. With a specific choice of Riemannian manifold, and more precisely its dimension and metric, it is possible to characterize the longitudinal evolution, or pattern, of a whole population thanks to a curve without acceleration. The population curve can be deformed, both temporarily and spatially, to reach individual trajectory, leading to a longitudinal characterization of each individual evolution. The mathematical development and the Monte Carlo Markov Chains - Stochastic Approximation Estimation Maximization (MCMC-SAEM) characterization for this method have been largely described in [6]. From ADNI, we extracted 5034 MRIs MP-RAGE, from 883 individuals having at least 4 images and presenting no regression of their theoretical diagnosis. The individuals diagnosed as CN at their first visit had to stay CN during all the study. We selected the 59 individuals presenting at least 7 timepoints and a range of at least 3 years between their 6th timepoint and their last one. We trained the Reimannian model on the remaining individual and then test it on the selected individuals. For each of them, his trajectory was estimated with his 6 first timepoints. We then compared the theoretical diagnosis 3 years later to the one predicted at the same time. We reached an accuracy of 91.53% for the prediction, illustrating the potential of the proposed approach for both AD diagnosis and prognosis.

Mots-clés : Modèles à effet mixte, Maladie d'Alzheimer, Trajectoires longitudinales

Références

- [1] Fondation Vaincre Alzheimer. Alzheimer en quelques chiffres. <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/quelques-chiffres/>, 2020.
- [2] World Health Organization. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, 2023.
- [3] ADNI. About adni. <https://adni.loni.usc.edu/about/>, 2017.
- [4] S. Qiu, M.I. Miller, and P.S. et al. Joshi. Multimodal deep learning for alzheimer's disease dementia assessment. *Nat Commun*, 13:3404, 2022.
- [5] T. Abuhmed, S. El-Sappagh, and J. Alonso. Robust hybrid deep learning models for alzheimer's progression detection. *Knowledge- Based Systems*, 213:106688, 2021.
- [6] J.-B. Schiratti. *Models and algorithms to learn spatiotemporal changes from longitudinal manifold-valued observations*. PhD thesis, Institut Polytechnique de Paris, 2017.

Optimisation du chargement de la doxorubicine sur des nanovecteurs magnétiques utilisés pour potentialiser le traitement du cancer du sein triple négatif

Chloé Lameli¹, Stéphanie David¹, Nicolas Aubrey², Igor Chourpa¹, Katel Hervé-Aubert¹

¹ EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, Tours, France

² UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique, équipe BioMAP, INRAE, Tours, France

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 15 à 20 % des cancers du sein. Son mauvais pronostic, résultant de son agressivité, de son hétérogénéité, du manque d'options thérapeutiques et de sa chimiorésistance, rend impérieux le besoin de nouveaux traitements.

Notre objectif est donc de développer des nanovecteurs magnétiques (NV) co-vectorisant de la doxorubicine (DOX) et des siRNA (NV-si-DOX) afin de (re)sensibiliser les cellules du CSTN à la chimiothérapie. Ces acides nucléiques, ciblant les transporteurs ABC et/ou les protéines apoptotiques, permettront respectivement de diminuer l'efflux de la chimiothérapie et/ou de rétablir l'apoptose potentialisant ainsi la cytotoxicité de la doxorubicine par effet synergique.

Les NV, générés à partir de nanoparticules d'oxyde de fer (SPIONs), sont marqués avec un fluorochrome proche infrarouge, fonctionnalisés avec du polyéthylène glycol (PEG₅₀₀₀) pour augmenter la furtivité et avec des fragments d'anticorps (scFv) ciblant le récepteur EGFR surexprimé à la surface des cellules du CSTN. Ces objets protègent les siRNA limitant ainsi leur dégradation et assurent une délivrance ciblée de la chimiothérapie réduisant ainsi ses effets indésirables.

Jusqu'alors, des nanovecteurs magnétiques (NV) ont été synthétisés et fonctionnalisés avec du NHS-PEG₅₀₀₀-OCH₃. Leur caractérisation répondait aux objectifs définis à savoir un diamètre hydrodynamique proche de 100 nm, un PDI inférieur à 0,3 et une charge de surface proche de la neutralité. Le protocole de chargement de la doxorubicine sur les NV (NV-DOX) est en cours d'optimisation afin d'obtenir un rendement optimal. L'utilisation d'un complexe DOX/fer pH-sensible (meilleur rapport molaire 1 :1,5) interagissant directement avec la surface des NV est discutée tout comme les conditions expérimentales (temps d'incubation, tampon utilisé pour charger la DOX, méthodes de purification pour éliminer l'excès de DOX, cinétiques de libération de la DOX, etc...).

Le prochain objectif est de charger la DOX sur des NV fonctionnalisés avec du NHS-PEG₅₀₀₀-maléimide et conjugués avec des scFv anti-EGFR (NV_{scFv} déjà synthétisés). Par la suite, les siRNA seront chargés sur ces NV_{scFv} grâce à des interactions électrostatiques avec des polymères cationiques (poly-L-arginine, chitosan) afin de formuler des NV_{scFv}-si-DOX adaptés à l'injection IV.

Mots-clés : Doxorubicine, nanovecteurs magnétiques, formulation

Anatomical variations of the nasal cavity to design nasal casts representative of the human population

M. Pasteur^{1,2,†}, G. Arzouze^{3,†}, G. Ilango^{1,2}, D. Le Pennec^{1,2}, J.P. Cottier³, C. Aussedat^{1,3}, N. Heuzé-Vourc'h^{1,2}, V. Hervé^{1,2}, S. Le Guellec^{1,2,4}.

¹INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), UMR 1100, 37000 Tours, France.

²Université de Tours, Faculté de Médecine, 37000 Tours, France.

³CHRU Tours, France. ⁴DTF medical, St-Etienne, France.

[†]These authors equally contributed to this work

The nose is a non-invasive administration route for the delivery of local or [systemically acting drugs, vaccines and drugs targeting the central nervous system \(nose-to-brain\), in the form of aerosol or spray](#). During drug development, animal models are often used as surrogates of human. Nevertheless, preclinical data obtained by inhalation in animals, although conclusive, are difficult to transpose to human clinical practice, because of biological differences between humans and animals (incompatibility of human devices and inconsistent deposits in the respiratory tract). Anatomical 3D-printed nasal casts have emerged as valuable models to investigate drug deposition and optimize medical devices for nasal delivery. Up to now, human nasal cast models are limited intrinsically since they are often derived from one patient. Thus, they do not represent the population heterogeneity, and it is admitted that the nasal anatomy, respiratory pattern, age, gender, and ethnicity may influence drug deposition in the nasal cavity.

The present study aimed to better characterize the anatomical differences among the Caucasian population to develop representative 3D nasal cavity models. This work was possible thanks to the participation of ENT surgeons and radiologists from the Tours University Hospital. A hundred cranial computed tomography scans from patients admitted from January to May 2023, without respiratory infection, head injury, and nasogastric tube were selected. For each scan, we measured and analyzed 31 variables, in 2D and 3D conformations. *Principal Component Analysis and Pearson correlation* was done to analyze anatomical differences and identify several anatomical groups.

Key words: nasal cavity, anatomy, respiratory disease, patient, cast, preclinical study.

KU812 = 0,6 μ M

K562 = 0,8 μ M **Pesticides Pitch 21 – Filière E**

KCL-22 = 0,4 μ M **Synthesis and biological evaluation of STAT5A/B inhibitors against myeloid leukemia**

Benjamin Victoir¹, Océane Pertegaz^{1,3}, Marion Polomski¹, Fabrice Gouilleux², Maxime Gueguinou³, William Raoul³, Cécile Croix¹, Gildas Prié¹

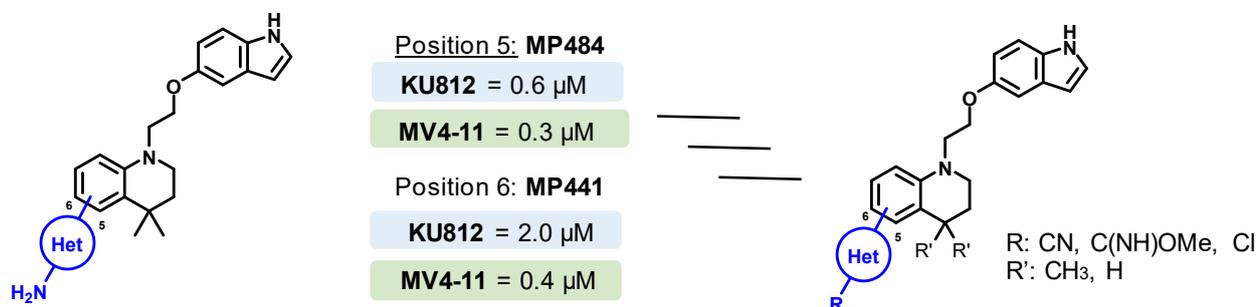
(1) Equipe 2 - CEPR UMR 1100 INSERM / Université de Tours - Faculté de médecine - Bâtiment Vialle - 10bis Bd Tonnellé - 37032 Tours - France

(2) Equipe 1 - CEPR UMR 1100 INSERM / Université de Tours - Faculté de Médecine - Bâtiment Vialle - 10bis Bd Tonnellé - 37032 Tours - France

(3) N2C, UMR 1029 INSERM / Université de Tours - Faculté de médecine - Bâtiment Dutrochet - 10bis Bd Tonnellé - 37032 Tours - France

Contacts: benjamin.victoir@etu.univ-tours.fr, cecile.croix@univ-tours.fr, gildas.prie@univ-tours.fr

Myeloid leukemias are myeloproliferative diseases that affect hematopoietic stem cells (HSC) and are divided into two types: acute (AML) and chronic (CML). STAT5 (Signal Transducers and Activators of Transcription 5) is a transcription factor that plays a major role in the proliferation, differentiation and apoptosis of myeloid leukemic cells. These three phenomena are deregulated by the surexpression of STAT5 in hematopoietic niche due to its activation by phosphorylation by the oncoprotein BCR-ABL in CML¹ or FLT3 in AML². In our team, two compounds (**MP441** and **MP484**³) showed good inhibitory activity on 3 CML cell lines and 2 AML cell lines, as described in scheme 1.



Scheme 1: Biological evaluation and pharmacomodulation of STAT5 inhibitors

Thanks to these results, the aim of this work was to design and synthesize new analogs of **MP441** and **MP484**, in order to discover new hits. The chemistry was realized following the same synthesis steps, well known in our laboratory, with a Suzuki coupling with several heterocycles as last step⁴ (Scheme 1). 8 new potential inhibitors have been evaluated on model CML (KU812) and AML (MV-4-11) cell lines.

Finally, since the STAT5 protein plays a role in the proliferation of colorectal cancer cells, a new collaboration with N2C team (UMR 1029) will enable us to present preliminary results.

Keywords: heterocyclic chemistry, cell culture, STAT5, myeloid leukemia

(1) Deininger, M. W. N. et al. *Blood* **2000**, *96*, 3343-3356. (2) Birkenkamp, K. et al. *Leukemia* **2001**, *15*, 1923-1931. (3) Polomski, M., doctoral thesis, University of Tours, **2020**. (4) Juen, L. et al. *J. Med. Chem* **2017**, *60*, 14, 6119-6136.

TROP-2 TARGETING IMMUNOLIPOSOMES TO CO-DELIVER METFORMIN AND DOXORUBICIN INTO TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Daiva Vozgirdaite¹, Katel Hervé-Aubert¹, Florence Velge-Roussel¹, Nicolas Aubrey², Emilie Allard-Vannier¹

¹ EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, Tours, France

² ISP UMR 1282, INRA, équipe BioMAP, Université de Tours, Tours, France

Triple negative breast cancer (TNBC) shows poor diagnosis due to the lack of hormonal treatment, chemoresistance, and lack of targeted therapy. Thus, there is a dire need of new treatment approaches, such as focusing on TNBC metabolic pathways and the targeting of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) (Aslan, M. *npj Breast Cancer*, 2021), which recently was shown to be a promising TNBC biomarker. Metformin hydrochloride (Met), a drug used for type 2 diabetes treatment, can reduce adenosine triphosphate (ATP) production, oxygen, and glucose consumption. As a result, it reduces drug resistance for chemotherapeutics, such as doxorubicin (Dox), and enhances its effect, reduces cell proliferation, and improves immune system response. To overcome the challenges of TNBC targeting, low Met bioavailability and short half-life, and to achieve combination treatment of Met with chemotherapeutics, we aim to develop targeted delivery of Met and Dox using immunoliposomes decorated with anti-TROP 2 single-chain variable fragments (scFvs).

First, Met encapsulation inside liposomes by thin-film hydration was optimised using design of experiment method, resulting in 180 mg/g Met encapsulation (Met per liposome) in stable 170 nm liposomes. Assessment on MDA-MB-468 TNBC cells showed liposome localisation in lysosomes, indicating endocytosis based cellular uptake. Met was able to reduce cell viability and inhibit cell migration, showing its high potential in TNBC treatment, which is known for high metastasis rates. Dox co-encapsulation was then successfully achieved by entrapping Dox in liposome bilayer with high entrapment efficiency of 30 % with drug loading reaching up to 100 µg/g. Preliminary treatment of TNBC cells with Dox-Met-liposomes reduced MDA-MB-468 cell viability 9-fold compared to free Dox and 5-fold compared to free Met.

ScFv conjugation on Met-liposomes, obtained through PEG₂₀₀₀-maleimide-cysteine (in scFvs) binding, did not affect scFv functionality, nor the physical properties of liposomes, indicating the advantage of using scFv instead of a full antibody. Several ratios between PEG₂₀₀₀-maleimide/scFv were tested which resulted in increasing binding strength of immunoliposomes to TROP 2 antigens. The assessment on MDA-MB-468 by flow cytometry with the optimised immunoliposomes showed a 5-fold increase in cellular uptake compared to unconjugated liposomes.

Mots-clés: liposomes, metformin, doxorubicin, encapsulation, scFv, TROP-2, triple negative breast cancer

Evaluation de la cinétique enzymatique de l'hyaluronidase dans des milieux encombrés par électrophorèse capillaire suivie d'une étude d'affinité par thermophorèse à micro-échelle

Zahia BOUCHELAGHEM¹, Rouba NASREDDINE¹, Alexandra LAUNAY¹, Bérengère CLAUDE¹, Josef HAMACEK², Francesco PIAZZA², Claudia MURACCIOLE BICH³, Catherine PERRIN³, Reine NEHME¹

- 1) Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, CNRS FR 2708, UMR 7311, Orléans.
- 2) Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS FR 2708 Orléans.
- 3) Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS UMR 5247 34093 Montpellier.

La matrice extracellulaire (MEC) est très riche en macromolécules qui sont indispensables au bon fonctionnement des cellules, en particulier les enzymes, ce qui fait de cet espace un environnement très sensible au développement de différentes pathologies tel que le cancer. Plusieurs études ont été réalisées afin de comprendre le mécanisme de fonctionnement de ces enzymes, mais dans des milieux dilués et non réalistes. Dans le cadre du projet X-CROWD financé par l'ANR, et dans l'objectif de se rapprocher le plus à l'environnement réel de ces enzymes, nous souhaiterions évaluer l'effet de l'encombrement stérique *in vitro* sur l'activité catalytique de l'hyaluronidase (Hyal), ainsi que ses interactions avec les composés du milieu dans lequel elle est présente. Cette enzyme est responsable de la dégradation de l'acide hyaluronique (HA), un polymère polysaccharidique de grande taille, responsable de l'hydratation de la peau et la lubrification des cartilages en les protégeant de l'arthrose. Des techniques analytiques ultra-performantes sont utilisées dans ce projet, notamment l'électrophorèse capillaire (EC) pour le suivi de la réaction enzymatique et la détermination des constantes cinétiques (K_m et V_{max})¹, et la thermophorèse à micro-échelle (MST)² pour des études d'affinité. Dans un premier temps, nous avons effectué un marquage chimique de la protéine afin de réaliser des études d'affinité en MST. Plusieurs paramètres expérimentaux ont été optimisés en particulier le ratio molaire protéine/fluorophore, la température et le temps d'incubation. La qualité de marquage ainsi que l'activité catalytique de l'enzyme marquée ont été vérifiés par MST et par EC, respectivement. L'interaction entre la protéine et l'agent d'encombrement, le dextran, a été également évaluée par MST après avoir optimiser les conditions expérimentales. Ensuite, nous avons étudié la cinétique enzymatique par EC dans un milieu dilué (sans agent d'encombrement), et dans un milieu encombré par le dextran de différents poids moléculaires. Les paramètres de séparation en EC ont été optimisés en tenant compte de la viscosité du milieu réactionnel en présence du dextran. Les résultats obtenus seront ensuite exploités pour la simulation des changements observés induits par l'encombrement dans la diffusion et les ensembles conformationnels des enzymes.

Mots-clés : encombrement stérique, matrice extracellulaire, remodelage, enzyme, électrophorèse capillaire, thermophorèse à micro-échelle, cinétique enzymatique, affinité.

Références :

1. Fayad, S. *et al. Analytica Chimica Acta* **951**, 140–150 (2017).
2. Nasreddine, R. & Nehmé, R. *Microchemical Journal* **170**, 106763 (2021).

Listes des présentations par type et ordre alphabétique

► Conférences

Igor Chourpa,	page 15
Pierre Daligaux,	page 22
Nathalie guivarc'h,	page 14
Stéphane Lemaire,	page 7
Alessandra Lopes de Oliveira,	page 21
Alexandra Pacureanu,	page 33
Nicolas Papon,	page 11
Lucie Pellissier,	page 20
Eric Reiter,	page 13
Christelle Rivas,	page 32
Marcin Suskiewicz,	page 26
Marie-Clause Viaud Massuard	page 16
Hervé Watier	page 12

► Communications orales de L'ED

Codutra Badescu,	page 19
Sandra Billy,	page 8
Nastassja Burrini,	page 25
Clémence Couton,	page 10
Camille David,	page 24
Florence Desprez,	page 23
Emmanuel Douez,	page 18
Louis Jolivet,	page 9
Loïse Serra,	page 17

► Communications orales des bourses de mobilité Europe

Paul Cléménçon,	page 27
Manon Ferrier,	page 28
Audrey Le Cabec,	page 29
Pauline Raynaud,	page 31
Mervé Yagmur,	page 30

► Communications de l'Ecole Doctorale par poster et/ou pitch

M Aljieli,	page 49
E Auvert,	page 81
O Ayadi,	page 57
L Azzoug,	page 58
I Bedja,	page 42
S Ben Jemaa,	page 59
C Blouet,	page 82
Z Bouchelaghem,	page 60
R Boussad,	page 61
O Busont,	page 62
M Chambaud,	page 63
M Charrier,	page 50
F. Cherif,	page 43
L Claudepierre,	page 44
F Darrault,	page 83
A De Mori,	page 84
T-D DO,	page 64
A Duplan,	page 65
M Fréville,	page 74
C Gora,	page 75

P Guerillot,	page 66
A Kallianioti,	page 76
S Khau,	page 51
M Laffon,	page 45
C Lameli,	page 85
E Lezin,	page 46
C Lopatynski,	page 52
C Lopez Ferreira,	page 47
R Lozano,	page 53
T Marceau,	page 54
A Medjmedj,	page 67
A Ngalle Loth,	page 68
W Niama	page 77
L Pasquier,	page 78
M Pasteur	page 86
G Pauly	page 69
C Rivière,	page 55
O Sidibe,	page 56
D Soulet,	page 79
N Tadrent,	page 80
Y Tan,	page 70
A Uguen,	page 71
B Victoir	page 87
L Vimenet	page 72
A-V Vinhais Da Silva	page 48
D Vozgirdait,	page 88
Y Yuan,	page 73

► Communication par poster en dehors de l'Ecole Doctorale

Z BouchelaghemIron	page 89
--------------------	---------

Page libre pour prise de notes

Les Biosciences en région Centre-Val de Loire

Programme du 35^e Colloque de Biotechnocentre

JEUDI 19 octobre 2023

8h 30	Accueil des participants
9h 00 - 9h 30	OUVERTURE DU COLLOQUE – Session académique <i>Modération : Nathalie Guivarc'h</i>
9h30 - 10h10	Stéphane Lemaire , UMR7238 Sorbonne Université, Chief Science Officer & Co-Founder BIOMEMORY, Paris, France « Stockage numérique : La Révolution de l'ADN » <i>Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modération : Isabelle Virlogeux Payant et Pierre Lafite</i>
10h10 - 10h25	Sandra Billy , EA4245 T2I, Université de Tours (Filière A) « Coopération fonctionnelle entre différents anticorps anti-FP4 dans la Thombopénie induite par l'héparine ? »
10h25 - 10h40	Louis Jolivet , ISP UMR 1282, INRA, Team BioMAP, Université de Tours (Filière B) « Intra-Domain Cysteines (IDC), a New Strategy for the Development of Original Antibody Fragment-Drug Conjugates (FDCs) »
10h40 - 10h55	Clémence Couton , Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans (Filière C) « Effect of phytocannabinoids on inflammatory gene expression deregulation in major PBMC subsets of efficiently treated HIV-infected patients »
10h55- 11h25	PAUSE-CAFE <i>Modération : Nathalie Guivarc'h</i>
11h25 - 12h05	Nicolas Papon , Unité de Recherche "Infections Fongiques Respiratoires", CHU d'Angers « Des champignons et des biomolécules » <i>Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modération : Florian Guillou</i>
12h05 - 12h25	Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitch 1-8
12h25 - 14h00	PHOTO DU GROUPE & REPAS <i>Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modération : Stéphane Mortaud</i>
14h 00 - 14h20	Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitches 9-16 <i>Session BIOMEDICAMENTS Modération : Agnès Delmas et Emilie Munnier</i>
14h20 - 14h40	Hervé Watier , Faculté de médecine, Tours, France « LabEx MAbImprove : douze premières années d'existence qui ont déjà profondément marqué la Touraine et la région CVL »
14h40 - 15h00	Éric Reiter , UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France « Des fragments d'anticorps pour contrôler la reproduction sans injecter d'hormone »
15h00 – 15h20	Nathalie Guivarc'h , EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) Université de Tours, France « Cellules usines de levure et ingénierie métabolique pour la bioproduction d'anticancéreux d'origine végétale »
15h20 – 15h40	Igor Chourpa , Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours, France « Spectrométries optiques moléculaires pour le contrôle en ligne des bioprocédés industriels »
15h40- 16h00	Marie-Claude Viaud-Massuard , Laboratoire chimie organique. UMR INSERM U 1100 « De l'innovation thérapeutique à la création d'entreprise » <i>Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modération : Sophie Tesseraud</i>
16h 00 - 16h20	Session Pitches (8 pitches 1 min 30) Pitches 17-24
16h20 - 16h40	PAUSE-CAFE <i>Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modérateurs : Géraldine Roux et Martine Braibant</i>
16h40 - 16h55	Loïse Serra , UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France (Filière D) « Le S-métolachlore et la Cyperméthrine dérèglent le développement, les paramètres de fertilité et le métabolisme de descendance chez la souris »
16h55 - 17h10	Emmanuel Douez , Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours (Filière E) « NMNS/ISP Dual intra- and extracellular release of monomethyl auristatin E from a neutrophil elastase-sensitive antibody-drug conjugate in a HER2 breast cancer model »
17h10 - 17h25	Codruta Badescu , Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans (Filière C) « Rational Design of Versatile and Highly-Luminescent Lanthanide(III)-Based Probes for Optical Imaging in the NIR-II Window » <i>Session «EUROPEAN RESEARCH COUNCIL » 1 Modération : Bertrand Castaing</i>
17h25 - 17h45	Lucie Pellissier , UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France « Décrypter les interactions sociales chez la souris »
17h45 – 20h00	SESSION POSTERS
20h00	APERITIF, REPAS & SOIREE BIOTECHNOCENTRE

- 9h00 - 9h30** *Modération : Aurélien Montagu*
[Alessandra Lopes de Oliveira](#), invitée Studium, ICOA-CNRS, Université d'Orléan, Frances
 « Processes that employ green technology to obtain extracts for use in functional foods and cosmetics »
- 9h30- 9h50** [Pierre Daligaux](#), Laboratoires ERIGER, Chambray-les-Tours
 « Technologie d'encapsulation sur base de chlorophylle »
- 9h50-11h00** **POSTERS / PAUSE-CAFE**
- 11h00 - 11h15** *Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 – Modération : Sébastien Roger et Stéphane Maury*
[Florence Desprez](#), UMR1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours (Filière A)
 « Caractérisation fonctionnelle de variants du gène *DPYSL5* impliqués dans les troubles du neurodéveloppement avec malformations cérébrales »
- 11h15 - 11h30** [Camille David](#), CEPR, INSERM, Université de Tours (Filière B)
 « The deadly dance of alveolar macrophages with Influenza A virus »
- 11h30 - 11h45** [Nastassja Burrini](#), ICOA UMR 7311, Université d'Orléans (Filière C)
 « Neolectins, towards new tools for selective sugar targeting »
- 11h45 - 12h15** **ASSEMBLEE GENERALE**
- 12h15 - 14h00** **REPAS**
- 14h00 - 14h20** *Session « EUROPEAN RESEARCH COUNCIL » 1* *Modération : Bertrand Castaing*
[Marcin Suskiewicz](#), CBM, CNRS, Orléans, France
 « Why do we study protein SUMOylation? »
- Session MOBILITE EUROPEENNE* *Modération : Hélène Benedetti et Marc Bertrand*
- 14h20 - 15h20** [Paul Cléménçon](#), IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours
 « Comparaison des propriétés physiologiques de neurones visuels sensibles aux collisions chez le grillon et le criquet »
- [Manon Ferrier](#), EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) Université de Tours, France
 « Polyphenol-enriched grape cane extracts from Euro-American hybrids as promising cosmetic ingredients »
- [Audrey le Cabec](#), ICOA UMR 7311, Université d'Orléans
 « Etude métabolomique de plantes ornementales dans un objectif de valorisation »
- [Mervé Yagmur](#), EA 7502 SIMBA, Faculté de Pharmacie, Université de Tours, France
 « Utilisation d'outils de prédiction thermodynamique dans la compréhension des systèmes eutectiques pour l'extraction de la spiruline »
- [Pauline Raynaud](#), UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly, France
 « Single domain intrabodies specifically targeting the follicle-stimulating hormone receptor affect receptor signaling and trafficking.»
- 15h20 - 15h40** *Présentation « PEPITES, Pôle Etudiants pour l'innovation, le transfert et l'entrepreneuriat »*
[Christelle Rivas](#), Direction Générale des Services, Université de Tours
 « L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière »
- Modération : Catherine Taragnat*
- 15h40 - 16h20** [Alexandra Pacureau](#), European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble
 « Percer les secrets du vivant à l'échelle nanométrique grâce à la lumière des rayons X »
- 16h20** **REMISE DES PRIX & CLOTURE**