



DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

Janvier

2013

la lettre
iBiTec-S

N°66

Direction des sciences du vivant

→ LA RADIOBIOLOGIE EUROPÉENNE DÉVELOPPÉE PAR DoReMi POUR MELODI*.

Une formation en radiobiologie de deux semaines, intitulée "**Molecular Consequences of low dose and low dose-rate exposures: impact of individual susceptibility on outcome and biomarker development**" s'est tenue du 10 au 21 décembre 2012. Cette formation, sponsorisée par le consortium européen DoReMi, était organisée par des équipes du CEA (S. Chevillard, IRCM et F. Leteurtre, iBiTec-S) et de l'Institut Curie (J. Hall). [L'affiche.](#)



La première semaine, une trentaine d'heures de cours dispensés à l'Institut Curie Paris, a permis d'accueillir 32 participants d'horizons très variés. Cet enseignement, intégré au M2 de radiobiologie de l'Université Paris-Sud, proposait une vision large de la radiobiologie. L'enseignement a été assuré principalement par des chercheurs du CEA (Saclay, Fontenay-aux-Roses et Grenoble), de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy. De plus, grâce au sponsoring DoReMi certains enseignements étaient assurés par des spécialistes européens, Wim Vermeulen (Hollande), Mats Harms-Ringdahl (Suède) Elisabeth Cardis (Espagne), Houssein El-Saghire & Sarah Baatout (Belgique).

La seconde semaine, des sessions pratiques visant à illustrer la variabilité individuelle de la réponse aux rayonnements ionisants, a été organisée au sein de l'iBiTec-S, dans les locaux du SBIGeM, pour une sélection de 10 étudiants, principalement des étrangers. Cette formation sera à nouveau proposée fin 2013. Les organisateurs et enseignants de l'iBiTec-S impliqués dans [ce programme](#) étaient **JB. Charbonnier (SB²SM)**, **R. Courbeyrette**, **T. Lejeune**, **F. Leteurtre**, **C. Mann**, **A. Peyroche (SBIGeM)**.

* Le réseau **DoReMi** s'intéresse aux risques pour la santé des faibles doses d'irradiation ionisantes (celles rencontrées par exemple lors de procédures de diagnostic médical); c'est l'un des acteurs opérationnel de **MELODI** (Multidisciplinary European Low Dose Risk Research Initiative)

LE SOMMAIRE DE JANVIER 2013

- **Zoom 1:** Implication de la voie Wnt/Béta-Caténine dans la régulation de l'expression fonctionnelle des protéines de transport de la barrière hémato-encéphalique, P-gP, BCRP, OAT3, OATP1A4, au cours de la maturation cérébrale.
- **Zoom 2:** Analyse haute performance du métabolisme des cyanobactéries: le glucose engendre un stress oxydant.
- **Techno-Valo:** Bilan depuis 2005.
- **Colloques et Appels d'offres.**
- **Les actus des services de l'institut.**
- **Les derniers articles scientifiques.**
- **iBiThèse** - la page des étudiants.

➔ **IMPLICATION DE LA VOIE WNT/BÉTA-CATÉLINE DANS LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION FONCTIONNELLE DES PROTÉINES DE TRANSPORT DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE, P-GP, BCRP, OAT3, OATP1A4, AU COURS DE LA MATURATION CÉRÉBRALE.**

Ce travail porte sur l'expression fonctionnelle et la régulation des protéines de transport impliquées dans la pharmacorésistance de candidats médicaments. Il met en évidence les voies de signalisation Wnt/béta-caténine et endothéline-1 dans les différences de régulation entre les sujets pédiatriques et adultes.

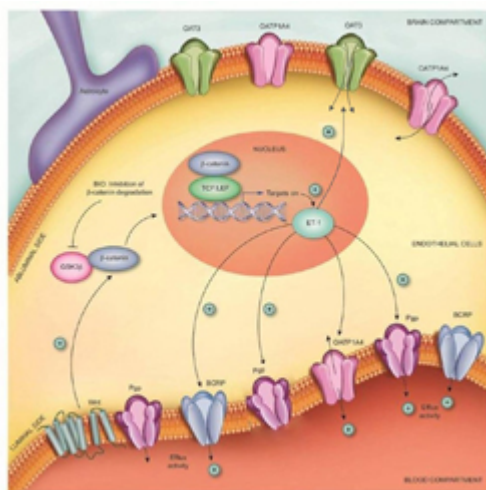


Figure: Représentation schématique de la relation voie de signalisation Wnt: - caténine/endothéline-1 et l'induction de l'expression des 4 protéines de transport de la barrière hémato-encéphalique.

Pour parfaire sa perméabilité limitée et sélective, la barrière hémato-encéphalique ou BHE dispose, en plus de sa structure physique, de transporteurs d'influx et d'efflux spécialisés, dont les transporteurs SLC (Solute Carrier) et les transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Ces protéines membranaires jouent un rôle clé, dans les phénomènes généraux de la pharmacocinétique et de la pharmacologie clinique de nombreux médicaments et en particulier des anticancéreux, des anti-épileptiques et des antirétroviraux. Ainsi, l'activité de ces protéines de transport d'efflux, comme la Pgp "P-glycoprotéine", la BCRP "Breast Cancer Resistance Protein", l'OAT3 "Organic Anion Transporter 3" et l'OATP1a4 "Organic Anion-Transporting Polypeptide 1A4", de xénobiotiques pouvant résulter en de faibles concentrations intracérébrales, seraient des variables biologiques pertinentes à prendre en compte dans les études pharmacologiques. La compréhension des régulations génique et fonctionnelle de ces transporteurs au niveau de la BHE permet de disposer d'un socle de connaissance sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les diverses phases de développement et de vieillissement

cérébral. Cette compréhension des mécanismes moléculaires pourrait ainsi aider à une meilleure définition des stratégies thérapeutiques visant à optimiser la biodisponibilité cérébrale de candidats médicaments.

Ainsi, une équipe de l'iBiTec-S a étudié l'ontogénèse de ces quatre protéines de transport de la BHE et recherché les mécanismes moléculaires de leur régulation depuis la naissance jusqu'au stade adulte. Les résultats montrent clairement une induction précoce de l'expression des transporteurs P-gp et BCRP alors qu'elle semble plus tardive pour l'OAT3 et l'OATP1A4. Les mesures d'activité in vivo de ces mêmes transporteurs sont corrélées avec les mesures d'expression protéique. Enfin, l'utilisation d'inhibiteur de la voie Wnt/Béta-caténine montre l'implication de cette voie dans l'induction de l'expression de ces quatre transporteurs au cours de la vie au niveau de la BHE. Les mécanismes moléculaires de celle-ci impliqueraient en effet la glycogène synthase kinase 3 et la voie de signalisation endothéline-1 (Figure).

Somme toute, en utilisant des modèles in vitro et in vivo de la BHE, ces travaux ont mis en évidence l'existence de différences fonctionnelles des protéines de transport, en termes de passage de molécules thérapeutiques, entre la BHE pédiatrique et adulte. La GSK3 apparaît comme une cible moléculaire pour optimiser l'entrée des composés thérapeutiques, substrats de ces protéines de transport, dans le système nerveux central.

Harati R, Benech H, Villegier AS, Mabondzo A. (2012). P-Glycoprotein, Breast Cancer Resistance Protein, Organic Anion Transporter 3, and Transporting Peptide 1a4 during Blood-Brain Barrier Maturation: Involvement of Wnt/β-Catenin and Endothelin-1 Signaling. *MOL PHARMACEUT*, sous presse.

➔ **ANALYSE HAUTE PERFORMANCE DU MÉTABOLISME DES CYANOBACTÉRIES: LE GLUCOSE ENGENDRE UN STRESS OXYDANT.**

C'est une collaboration étroite entre deux équipes de l'iBiTec-S qui a permis de développer une méthode robuste pour l'analyse à haut débit du métabolisme des cyanobactéries, et ses réponses aux facteurs de l'environnement ou aux reprogrammations pour la production de bio-énergies. Ceci nous a permis de montrer que le glucose, qui peut augmenter la production de biocarburants, déclenche un stress oxydant.

Développement d'une méthode fiable et robuste d'extraction et d'analyse des métabolites de la cyanobactérie modèle *Synechocystis*



Les cyanobactéries sont des organismes fascinants, qui constituent une grande source de biodiversité et possèdent un fort potentiel biotechnologique. Grâce à leur robustesse physiologique, elles ont colonisé la planète produisant ainsi une grande partie de son atmosphère oxygénique et de la biomasse pour la chaîne alimentaire. En outre, les cyanobactéries possèdent un petit génome aisément manipulable. Ainsi, les cyanobactéries peuvent être re-programmées pour la production durable de biocarburants, à partir de l'énergie solaire, du gaz carbonique et de l'eau, en préservant les terres cultivables, l'eau douce, les engrais et les pesticides pour l'agriculture. Sauf dans le cas de l'hydrogène dont la combustion ne produit que de l'eau, celles des autres biocarburants "cyanobactériens" ne feraient que relibérer le CO₂ qu'elles auraient préalablement absorbé. On éviterait ainsi l'accroissement continu du CO₂ atmosphérique produit par la combustion des carburants fossiles qui engendre "l'effet de serre". Cet objectif ambitieux passe par une meilleure compréhension du métabolisme des cyanobactéries, et de ses réponses aux stress engendrés, notamment, par la production de biocarburants.

Une collaboration étroite entre des équipes de trois services de l'iBiTec-S (SBIGeM, SB2SM et SPI) soutenue par l'ANR-Bioénergie 2009-2013, a permis de développer un protocole pour l'analyse globale du métabolome de la cyanobactérie modèle la mieux caractérisée: *Synechocystis* PCC6803. Cette technique combine (i) une étape de filtration pour la récolte très rapide des cellules; (ii) une séparation des métabolites par chromatographie liquide, (iii) l'utilisation d'un spectromètre de masse à haute résolution LTQ-Orbitrap pour la caractérisation des métabolites (cf Figure). Grâce à cette technique, l'influence de la lumière et du glucose exogène sur le métabolisme de *Synechocystis* a pu être analysée. Les résultats montrent que le glucose stimule sa mise en réserve ainsi que son catabolisme qui produit de l'énergie (ATP) et du pouvoir réducteur (NAD(P)H, donneur électrons). En outre, le glucose diminue l'assimilation du CO₂ qui utilise de l'ATP et du NAD(P)H pour produire des sucres. Ainsi, les cellules cultivées en présence de forte lumière et de glucose (mixotrophie), produisent plus d'électrons qu'elles ne peuvent en consommer pour l'assimilation du CO₂. Ces électrons surnuméraires sont capables de recombinaison avec l'O₂ produit par la photosynthèse, engendrant des molécules oxydantes (les espèces réactives de l'oxygène) qui sont toxiques pour les cellules. Le déclenchement d'un stress oxydant par la mixotrophie, a été confirmé par la stimulation, dans ces conditions, du métabolisme du glutathion (l'un des principaux métabolites antioxydant, conservé des cyanobactéries à l'homme). Enfin, nous avons montré qu'un mutant produisant très peu de glutathion (déplétion de l'enzyme GshB) n'est pas capable de croître en mixotrophie.

L'analyse à haut-débit du métabolisme des cyanobactéries est indispensable à leurs reprogrammations pour la production durable de biocarburants.

Narainsamy K, Cassier-Chauvat C, Junot C, Chauvat F. (2013). High performance analysis of the cyanobacterial metabolism via liquid chromatography coupled to a LTQ-Orbitrap mass spectrometer: evidence that glucose reprograms the whole carbon metabolism and triggers oxidative stress. *Metabolomics*, 9:21-32.

TECHNO & VALO

→ DE TRÈS BONS RÉSULTATS POUR LES BREVETS.



En 2012, les efforts des équipes de l'iBiTec-S en matière de brevets ont été remarquables. Ce ne sont pas moins de 12 demandes de brevets qui ont été déposées, ce qui constitue la valeur la plus élevée depuis 2005. Qu'ils soient liés à de nouvelles molécules aux propriétés innovantes, dans le domaine thérapeutique ou dans celui du diagnostic, ces nouveaux brevets apportent tous un avantage indéniable : ils accroissent la visibilité et le crédit des équipes de recherche vis-à-vis de futurs partenaires industriels et/ou académiques.

Il est à noter également que 3 brevets ont été établis avec d'autres co-déposants comme des organismes de recherche français et américains.

Rappelons enfin que déposer un brevet constitue une étape nécessaire avant de consolider les premiers résultats scientifiques par d'autres plus robustes, et donner ainsi plus de valeur à son invention susceptible d'intéresser un industriel.

Emmanuel Cousin (iBiTec-S)

agenda

→ LES RENDEZ-VOUS À NE PAS MANQUER :

08 - 11 avril 2013 - Congrès RITS "Recherche en imagerie et technologies pour la santé", projets ANR TecSan 2009 et journées ITMO Technologies pour la santé, Bordeaux. [Site à consulter](#)

21 - 23 mai 2013 - 10ème [colloque des 3R](#) : Réplication, Réparation, Recombinaison, Génomique, Télomères, Chromatine, presqu'île de Giens.

13 - 17 octobre 2013 - 11th International Conference on the Health Effects of Incorporated Radionuclides ([HEIR 2013](#)), USA.

→ CONFÉRENCES D'INTÉRÊT GÉNÉRAL :

22 février 2013 - Recent progress in non-hormonal male contraception. Conférence organisée par le LabEx LERMIT. Dr. Gunda Georg, department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, University of Minnesota. A 14h30, Campus CNRS, bât 27, Gif sur Yvette.

10-12 Juin 2013 - 9ème [NanoBioEurope Conference](#), Toulouse.

16 - 19 Juin, 2013 - The [3rd International Conference](#) on Algal Biomass, Biofuels and Bioproducts. Sheraton Centre Hotel, Toronto, Canada.

Retrouvez tous les congrès sur [BioDoc](#).

prix & appels d'offres

Prix de l'Académie des sciences. [Appels à candidature 2013.](#)

AAP du Domaines d'Intérêt Majeur (DIM) "Maladies cardiovasculaires, obésité et diabète" ([CORDIM](#)). Date Clôture 15/02/2013.

AAP du DIM Malinf (Maladies infectieuses). [Projets d'équipement mi-lourd](#). Date Clôture 08/03/2013.

AAP [ANR](#) Recherches Partenariales et Innovation Biomédicale (RPiB). Date Clôture : 19/03/2013
br /> **Lancement de l'édition 2013 du programme [CAI Yuanpei](#)** . Coopération avec la Chine. Date Clôture 20/03/2013.

AAP transnational pour la recherche sur le VIH en Europe ([HIVERA](#)). Projet de coordination et d'harmonisation de la recherche européenne sur le VIH (7è PCRD). Date Clôture 13/04/2013.

Programme Espoirs de la recherche de la Fondation pour la Recherche Médicale. Amorçage de jeunes équipes. [Calendrier 2013](#). Date Clôture 15/10/2013

Consultez la rubrique **Appel à Projets & Prix** de BioDoc :
[Annonces spécifiques](#) - [Portails web généralistes](#).

actualité de l'iBiTec-S

Jean-Marc Grognet, chef de l'iBiTec-S, est nommé président du groupe interministériel des produits chimiques. [Plus d'infos](#).



Wilhelm Guschlbauer nous a quittés le 1er décembre 2012 dans sa 80ème année. Éminent et brillant scientifique mais surtout homme à la forte personnalité, il a marqué le CEA et particulièrement le Service de Biochimie (SBCH, dirigé par **Pierre Fromageot** jusqu'en 1989). Willi était aussi un grand voyageur, polyglotte et mélomane, il assurait également la critique de la vie musicale parisienne pour une revue autrichienne. L'iBiTec-S adresse ses sincères condoléances à sa famille et ses amis. [Hommage de Y. Boulard & C. Marck](#) (SBIGeM).

Le conseil de direction a eu lieu le 10 décembre 2012. Lire le [compte-rendu](#).

A noter dans vos agendas !

27 & 28 Mai 2013 : les journées des doctorants de l'iBiTec-S

5 juillet 2013 : La fête d'été de l'iBiTec-S

Les programmes de ces deux événements sont en cours d'élaboration et vous seront communiqués ultérieurement.



Participation de l'iBiTec-S à la journée "Scientifique toi aussi !"

Le **jeudi 24 janvier**, 50 chercheurs, techniciens et ingénieurs du centre CEA de Saclay ont partagé avec 198 lycéens (1ère et Terminale S) leurs expériences et parcours professionnels autour de conférences, d'un "speed-dating", de visites de laboratoires et d'un déjeuner ([plus de photos](#)).

Bien entendu, l'iBiTec-S était présent à ce RDV. Nous remercions **Annie Barrand-Frelet et François André** (SB2SM) pour le speed-dating (AB-F) et la visite de leur laboratoire, **Hervé Bottin** (SB2SM) pour avoir également ouvert son laboratoire aux élèves et enfin merci à **Stéphanie Simon et Cécile Feraudet-Tarisse** (SPI) pour la présentation de l'incontournable L3. Manifestement, les élèves ont été ravis et certains ont même eu du mal à quitter les laboratoires.

actualité des services

→ SCBM

Le projet NanoBiosenseur, porté par Eric Doris (CEA/SCBM, Partenaire 12), en collaboration avec le LabEx NanoSaclay, a été sélectionné dans le cadre de l'[appel à projets InterLabEx](#) du Triangle de la Physique "La Physique à ses interfaces". Il propose d'étudier un nouveau type de capteurs hybrides impliquant des structures photoniques silicium couplées avec des réseaux de nanotubes de carbone fonctionnalisés. Ces biosenseurs seront utilisés pour la détection sélective de biomolécules.

→ SBIGeM / Nomination



Annick Harel-Bellan, responsable du laboratoire Epigénétique et cancer du SBIGeM, est nommée Chef du Service de biologie intégrative et génétique moléculaire à compter du 1er février 2013 en remplacement de **Christophe Carles**.

→ SIMOPRO

Les **palmes académiques** ont été attribuées fin 2012 à **Daniel Gillet**.

Projet Venomics. Un reportage a été tourné en Guyane, lieu de prélèvement des espèces venimeuses par VenomeTech, partenaire du projet européen [Venomics](#). Diffusion le 12 janvier 2013 dans le programme "Echappées Belles" sur France 5.

→ SB²SM - UMR8221



Franck Chauvat et Corinne Cassier-Chauvat sont les éditeurs du volume 65 de la série Advances in Botanical Research. Cette série publie des revues très documentées et actualisées dans le domaine des sciences végétales. La thématique principale du volume 65 est "Genomics of Cyanobacteria."

→ BioDoc

Visioconférence. Un nouvel outil de réservation vous simplifie l'accès à la visio-conférence. [Lire l'article page 12 du N°24 du journal de DSI](#).

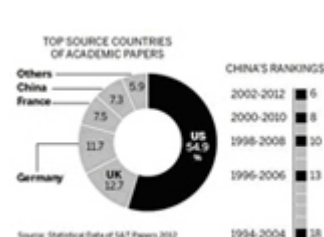


Fig: Publications scientifiques dans le monde (Crédits : China Daily)

Progression des publications scientifiques chinoises.

Parmi les publications les plus citées au monde (1% des publications), la Chine se classe au cinquième rang mondial, avec 7,3% des articles les plus souvent cités (soit 7 920 publications), après les Etats-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France. [Lire l'article](#).

Lire la lettre n°3 de veille scientifique de l'Académie Nationale de Pharmacie : beaucoup d'espoirs en innovation thérapeutique sur mucoviscidose, Alzheimer... [Voir toutes les lettres](#).

soutenances

Alexandra Trotier-Faurion soutiendra vendredi 29 Mars 2013 à 10h au SPI son doctorat intitulé "Optimisation pharmacologique des dérivés de la créatine pour le traitement du déficit en transporteur de la créatine". ED425 Innovation thérapeutique: du fondamental à l'appliqué. Université Paris-Sud.

archives

Désormais, vous pouvez retrouver le format PDF de nos [lettres d'informations](#) sur internet.

Directrice de Publication

Magali Le Discorde

Conception

François Ourly

Comité de rédaction

Maïté Paternostre ..|.. Jean-Marc Grognet

Céline Lentz ..|.. Jean-Yves Thuret

Stéphanie Simon ..|.. Denis Servent

Yves Ambroise ..|.. Guillaume Lenoir

Frédérique Tacnet

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES

Caumes C, Hjelmgard T, Roy O, Reynaud M, Servent D, Taillefumier C, Faure S. (2012). Synthesis and binding affinities for sst receptors of cyclic peptoid SRIF-mimetics. [MedChemComm](#), **3**, 1531-1535.

Contrepois K, Thuret JY, Courbeyrette R, Fenaille F, Mann C. (2012). Deacetylation of H4-K16Ac and heterochromatin assembly in senescence. [Epigenetics Chromatin](#), **5**, -.

Gealegeas R, Schneider S, Humbert JP, Bertin I, Schmitt M, Laboureyras E, Dugave C, Mollereau C, Simonnet G, Bourguignon JJ, Simonin F, Bihel F. (2012). Development of sub-nanomolar dipeptidic ligands of neuropeptide FF receptors. [Bioorg. Med. Chem. Lett.](#), **22**, 7471-7474.

Hannibal L, Collins D, Brassard J, Chakravarti R, Vempati R, Dorlet P, Santolini J, Dawson JH, Stuehr DJ. (2012). Heme Binding Properties of Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase. [Biochemistry](#), **51**, 8514-8529.

Harati R, Benech H, Villegier AS, Mabondzo A. (2012). P-Glycoprotein, Breast Cancer Resistance Protein, Organic Anion Transporter 3, and Transporting Peptide 1a4 during Blood-Brain Barrier Maturation: Involvement of Wnt/ β -Catenin and Endothelin-1 Signaling.. [MOL PHARMACEUT](#), sous presse,

Ma DW, Martin N, Herbet A, Boquet D, Tribet C, Winnik FM. (2012). The Thermally Induced Aggregation of Immunoglobulin G in Solution is Prevented by Amphipols. [Chem. Lett.](#), **41**, 1380-1382.

Matz J, Kessler P, Bouchet J, Combes O, Pereira Ramos OH, Barin F, Baty D, Martin L, Benichou S, Chames P. (2012). Straightforward Selection of Broadly Neutralizing Single-Domain Antibodies targeting the Conserved CD4 and co-receptor binding sites of HIV-1 gp120.. [J. Virol.](#), sous presse,

Mendes-Pinto MM, LaFountain AM, Stoddard MC, Prum RO, Frank HA, Robert B. (2012). Variation in carotenoid-protein interaction in bird feathers produces novel plumage coloration. [J. R. Soc. Interface](#), **9**, 3338-3350.

Narainsamy K, Cassier-Chauvat C, Junot C, Chauvat F. (2012). High performance analysis of the cyanobacterial metabolism via liquid chromatography coupled to a LTQ-Orbitrap mass spectrometer: evidence that glucose reprograms the whole carbon metabolism and triggers oxidative stress. [Metabolomics](#), **9**, 21-32.

Roussel S, Reboux G, Millon L, Parchas MD, Boudih S, Skana F, Delaforge M, Rakotonirainy MS. (2012). Microbiological evaluation of ten French archives and link to occupational symptoms [article]. [Indoor Air](#), **22**, 514-522.

Suffee N, Hlawaty H, Meddahi-Pelle A, Maillard L, Louedec L, Haddad O, Martin L, Laguillier C, Richard B, Oudar O, Letourneur D, Charnaux N, Sutton A. (2012). RANTES/CCL5-induced pro-angiogenic effects depend on CCR1, CCR5 and glycosaminoglycans. [Angiogenesis](#), **15**, 727-744.

Touboul D, Seyer A, Becher F. (2012). 60th American Society for MS Conference on MS and Allied Topics. [Bioanalysis](#), **4**, 2109-2111.

→ BONJOUR À TOUS, CHERS DOCTORANTES ET DOCTORANTS DE L'IBiTEC-S ! BONNE ANNÉE 2013 !

Et pour commencer 2013 du bon pied, nous vous souhaitons nos meilleurs vœux !

On reprend plein d'énergie et de nouveautés.

L'iBithèse fête aussi sa première année d'existence, en animant votre passage dans l'institut et tout ça grâce à vous chers/es lecteurs et lectrices.

A vos agendas : pour fêter la nouvelle année et souhaiter la bienvenue aux nouveaux, nous vous invitons à un petit déjeuner entre doctorants, post-doctorants et M2 qui se tiendra le 21 février au bâtiment 144 à partir de 9h. Café et bonne humeur garantie !

Au programme des festivités nous avons :

- la suite de la visite des services de l'iBiTec-S où nous rencontrerons quelques nouveaux doctorants du SBiGeM (Laboratoire régulation de l'expression des gènes et épigénétique et le Laboratoire de régulation transcriptionnelle des génomes) et du SIMOPRO (Équipe Immunochimie de la réponse immunitaire cellulaire)
- nous allons aussi faire connaissance avec la nouvelle Post-Doc **Gabriella Jonasson** au LSOD (SB2SM)
- nous irons découvrir le parcours d'une ancienne thésarde du SCBM **Léa Delacour**
- nous féliciterons les nouveaux docteurs qui ont soutenu leurs thèses en Décembre 2012
- ainsi que des informations sur les bourses l'Oréal
- et nous finirons bien sûr par la touche humoristique du mois.

Nous vous présentons aussi une des nouvelles recrues qui fera partie de l'équipe iBithèse: **Pauline** (SBiGEM)

Nous n'avons plus qu'à vous souhaiter une bonne lecture !

Vos dévoués délégués :

Neetu, Sana, Céline, Stéphanie, Alexandra, Pauline, Guillaume, Fabien, Simon, Céline, Sandrine et Jérôme

→ IBITHÉSARDS D'AUJOURD'HUI, CHERCHEURS DE DEMAIN :

Deux nouveaux thésards nous ont rejoint au SBiGeM et une au SIMOPRO, découvrons leurs portraits.



Daria Bou Dargham

First Year PhD

Project :

Genome-wide analysis of the transcriptional regulatory networks controlled by chromatin remodeling factors during mouse embryonic stem cell neuronal differentiation.

LREGE (Laboratoire régulation de l'expression des gènes et épigénétique), SBiGeM, iBTec-S, DSV

Université Paris Sud, Ecole doctorale GGC (Gènes, Génomes et Cellules)

IRTELIS scholarship

Hello everyone! I'm Daria and I've started my PhD the first of October of the current year in the LREGE Lab in **Matthieu Gerard's** team and under his supervision. My lab is interested in understanding the role of chromatin remodeling factors in the determination of pluripotency in mouse ESC, in addition to their implication in the neuronal differentiation and Alzheimer's disease. My project is under the title of "Genome-wide analysis of the transcriptional regulatory networks controlled by chromatin remodeling factors during mouse embryonic stem cell neuronal differentiation". During the next 3 years I will be trying to understand the role of 9 chromatin remodeling factors (CHD1, CHD2, CHD3, CHD4, CHD6, CHD8, CHD9, EP400 and SMARCA4) as well as HDAC2 (Histone Deacetylase 2) during neuronal differentiation of mESC. This study will give important insights on the role of transcriptional regulatory networks on the determination of cell fate. To achieve this goal, I am performing neuronal differentiation experiments on mESC that will be followed by CHIP-seq (Chromatin Immuno-precipitation followed by high through-put sequencing). Later on, I will use Bioinformatics tools to understand the obtained results from my CHIP-seq data.

For more information about my project don't hesitate to contact me: email: daria.boudargham@cea.fr. Tel: 2 4367 bat 142 pièce 9.



Mon nom est **Thomas Eychenne** et je suis depuis le mois d'octobre 2012, doctorant dans le SBiGEM sous la direction de **Michel Werner** et avec l'étroite collaboration de **Julie Soutourina**. A la suite de mon stage de M2 que j'ai réalisé dans l'équipe Régulation transcriptionnelle des génomes, j'ai postulé au concours de l'école doctorale Gènes Génomes Cellules de l'université Paris Sud d'Orsay. C'est ainsi que j'ai pu obtenir mon allocation doctorale qui me permet de financer mes travaux.

Ces travaux portent sur l'étude de la transcription chez les eucaryotes et plus particulièrement sur l'étude du Médiateur de la transcription. Il y a quelques années, un complexe de 25 sous-unités a été identifié chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* comme faisant un lien entre les activateurs et la machinerie de la transcription. Il s'agit du Médiateur. Il se compose de 4 modules appelés modules de tête, du milieu, de queue et kinase. Parmi les 25

sous-unités, 10 sont essentielles. La complexité du Médiateur et la présence de sous-unités essentielles n'a pas encore permis de comprendre en détail les mécanismes par lesquels le Médiateur répond aux activateurs et stimule l'assemblage des PIC sur les promoteurs. C'est pour cette raison que mon projet se penche sur le rôle de Med7 et Med10, deux sous unités essentielles du module du milieu très peu étudié jusqu'ici. Les objectifs du projet sont d'identifier à l'échelle du génome, le rôle de ces deux sous unités dans la mise en place des PIC et ainsi, augmenter la compréhension des mécanismes par lesquels le Médiateur intervient. Pour cela, nous avons construit une banque de mutants thermosensibles que nous avons commencé à caractériser lors de mon M2. Nous avons réalisé des cribles doubles hybrides pour mettre en évidence les interactions au sein du complexe dans les contextes mutants et sauvage. Nous avons également vérifié l'intégrité du complexe par co-immunoprécipitation. L'un des piliers du projet est l'analyse globale par ChIP-seq de l'occupation des composants du PIC sur le génome. Enfin, nous avons constaté que des positions mutées chez la levure sont conservées chez l'Homme. Nous allons entreprendre de transposer ces mutations dans des lignées cellulaires humaine afin d'étudier la conservation fonctionnelle du Médiateur. L'ensemble des résultats permettra de mieux appréhender les principes fondamentaux de la régulation de l'expression des gènes qui est un processus crucial dans le fonctionnement normal d'une cellule et dont les dérégulations mènent à de graves pathologies telles que les cancers. Mon parcours de formation est un peu atypique puisque après avoir obtenu une Licence de Chimie-Biologie à Creteil, je me suis tourné vers un Master 1 de Physiologie et physiopathologie à Jussieu avant de m'orienter en Master 2 de biologie des systèmes à l'Ecole Normale Supérieure de Paris. Si vous souhaitez me contacter pour discuter de tout ce qui me passionne, de la biologie, de sport, de la musique en passant par le cinéma, vous pouvez me trouver au bâtiment 144, pièce 54. Vous pouvez me joindre au 2 6125 ou par mail thomas.eychenne@cea.fr.

Pauline Palacio

Doctorante en première année

SBiGeM

ED GGC (gènes, Génomes, Cellules)

Je m'appelle **Pauline Palacio** et je suis, depuis début octobre, en première année de thèse au SBiGeM, sous la direction de **Jean-Marc Elalouf**. Mon projet de thèse est la suite de mon stage de Master 2 que j'ai effectué dans le même laboratoire et consiste en l'analyse d'échantillons archéologiques. Mon étude est pour l'instant uniquement basée sur l'analyse de coprolithes (excréments fossilisés de carnivores broyeurs d'os). L'objectif est de reconstituer le génome de ces espèces éteintes et parfois de mettre en évidence leur alimentation. Pour cela, nous nous basons sur la fabrication de banques d'ADN qui sont ensuite séquencées au Génomètre (Evry) grâce à la méthode Illumina. Les séquences d'ADN obtenues par ce procédé sont analysées par informatique afin d'obtenir des informations sur les génomes, la diète et parfois l'environnement de l'espèce productrice.

Si vous souhaitez me contacter : e-mail : pauline.palacio@cea.fr tél : 2 77 64 bat 144 pièce 47



Claire Chevalleyre

Étude de la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre une protéine antigène de tumeur

Équipe Immunochimie de la réponse immunitaire cellulaire, SIMOPRO

Université Paris-Sud, ED419 "Signalisations et Réseaux Intégratifs en Biologie BIO-SigNE"

Bourse IRTÉLIS

Bonjour à tous, je m'appelle **Claire Chevalleyre** et j'effectue une thèse au sein de l'équipe "Immunochimie de la réponse immunitaire cellulaire" du SIMOPRO sous la direction de **Bernard Maillere**. Notre équipe s'intéresse à l'immunogénicité des protéines à intérêt médical chez l'homme. L'immunogénicité est la capacité à induire une réponse immunitaire spécifique. Notre équipe l'étudie par des tests d'amplification in vitro des lymphocytes T CD4+ (LTCD4+) spécifiques de la protéine étudiée chez des individus sains. Ces expériences permettent de déterminer la fréquence de LTCD4+ spécifiques de cette protéine présents chez les donneurs étudiés. Leurs résultats ont une valeur prédictive de son immunogénicité in vivo.

Les LTCD4+ sont des composants de l'immunité spécifique à médiation cellulaire. Ils sont activés par la reconnaissance de peptides issus des protéines antigéniques, appelés épitopes T, présentés par des molécules HLA de classe II qui sont localisées à la surface des cellules présentatrices des antigènes.

Mon projet de thèse vise à caractériser la réponse en LTCD4+ dirigée contre une protéine antigène de tumeur chez l'homme, afin d'évaluer son immunogénicité et donc son potentiel vaccinal. Il s'agit d'une protéine du soi à l'expression transitoire dans les cellules saines en division. Or, cette protéine est surexprimée dans de nombreuses tumeurs, et des réponses immunitaires spontanées dirigées contre elle ont été observées chez des patients atteints de cancer. Elle constitue donc un antigène de tumeur candidat pour l'élaboration d'un vaccin thérapeutique antitumoral.

Les travaux menés jusqu'à ce jour ont confirmé le potentiel immunogène de cette protéine chez des donneurs sains. Ils ont aussi permis d'identifier plusieurs épitopes TCD4 au sein de sa séquence.

Les travaux en cours visent à explorer la réponse immunitaire spontanée dirigée contre la protéine étudiée, c'est-à-dire la réponse immunitaire préalablement présente dans l'organisme sans injection de la protéine, à la fois chez des sujets sains et chez des sujets atteints de cancer.

N'hésitez pas à me contacter : cc226241@zephyr.cea.fr; 01 69 08 99 22 ; bâtiment 152 pièce 044C.

➔ **PRÉSENTATION D'UN ANCIEN DOCTORANT DE L'IBiTEC-S :**



Léa Delacour

Technologie Servier Orléans

De formation ingénieur chimiste, j'ai réalisé un doctorat en chimie organique au CEA Saclay, dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, sous la direction de **Bernard Rousseau** (2008-2011). Au cours de ces trois années de thèse, je me suis intéressée à la synthèse de biosondes originales pour des applications en IRM du xénon.

Aujourd'hui, je travaille chez Servier Orléans, sur le centre de Développement Pharmaceutique, dans le domaine de

la Biotechnologie Blanche. Ma principale mission est de développer une plateforme de bioconversion et de travailler sur des projets de recherche tels que les métabolites (étude du métabolisme microbien des principes actifs), les bioprocédés (introduction de bioprocédés dans la synthèse de PA) ou encore la biodiversité (découverte de nouvelles entités chimiques). Ce travail s'effectue à l'interface entre la spectrométrie de masse et la microbiologie et en interaction avec les départements de Chimie, de Métabolisme et de Métabolomique. leadelacour@gmail.com

➔ PRÉSENTATION DE PARCOURS D'UNE POST-DOCTORANTE ACTUELLE DE L'IBiTEC-S :



Gabriella Jonasson
Post-doc au LSOD

Bonjour, je suis **Gabriella Jonasson** et je viens de commencer mon stage post-doctoral au sein de LSOD, sous la direction de **François André**. Le principal objectif de mon travail est la caractérisation fonctionnelle de trois cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des phénylpropanoïdes chez la plante *Brachypodium distachyon*. Pour cela j'utiliserai la modélisation par homologie 3D et différentes méthodes de docking (statique et dynamique).

J'ai fait ma thèse au sein du laboratoire de Chimie Physique à l'Université de Paris-Sud où j'ai étudié la dynamique des protéines fluorescentes à l'état excité.

Étant d'origine suédoise j'ai découvert la France par un échange Erasmus à Poitiers en 2006. J'ai vraiment aimé la langue française, la bouffe (surtout le fromage et le vin rouge) et la façon de vivre "à la française". Ça fait maintenant cinq ans que je vis à Paris et j'adore (tout sauf les transports en commun).

Je suis joignable sur 01 69 08 96 81 (bât. 528) ou gabriella.jonasson@gmail.com

➔ BRAVO DOCTEUR !



Félicitations à Elma El Khouri du SBIGEM qui a obtenu le titre de docteur !!!

Félicitations aussi à **Pierre Lacotte**, **Naoko Kotera** et **Valentina Bevilacqua** du SCBM qui ont obtenu le titre de docteur.

➔ INFORMATIONS DES ÉCOLES DOCTORALES:

Bourses l'Oréal France - UNESCO - Académie des Sciences L'Oréal France lance la 7e édition des Bourses "Pour les Femmes et la Science", avec le soutien de la Commission française pour l'UNESCO et de l'Académie des sciences.

Cette année encore, L'Oréal France va plus loin dans son engagement en faveur des femmes de science en récompensant désormais 25 doctorantes.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ :

- Être âgée au maximum de 30 ans
- Être inscrite en avant-dernière année de thèse dans une école doctorale française et dans un laboratoire de recherche en France
- Être étudiante dans une discipline des Sciences du Vivant ou de la Matière

FORMULAIRES DE CANDIDATURE :

- Disponibles sur le site : <http://femmescience.fr/>
- La sélection des Boursières est confiée à un Jury présidé par le Président de l'Académie des sciences
- Les Bourses seront remises en octobre 2013 pour la dernière année de thèse 2013/2014

Elles sont cumulables avec d'autres allocations de Recherche, leur vocation est de soutenir les carrières scientifiques féminines et elles ont pour but de permettre à des étudiantes doctorantes de se faire connaître, de rendre visible leur travail et d'activer leur projet.

➔ LA TOUCHE HUMORISTIQUE DU MOIS :

