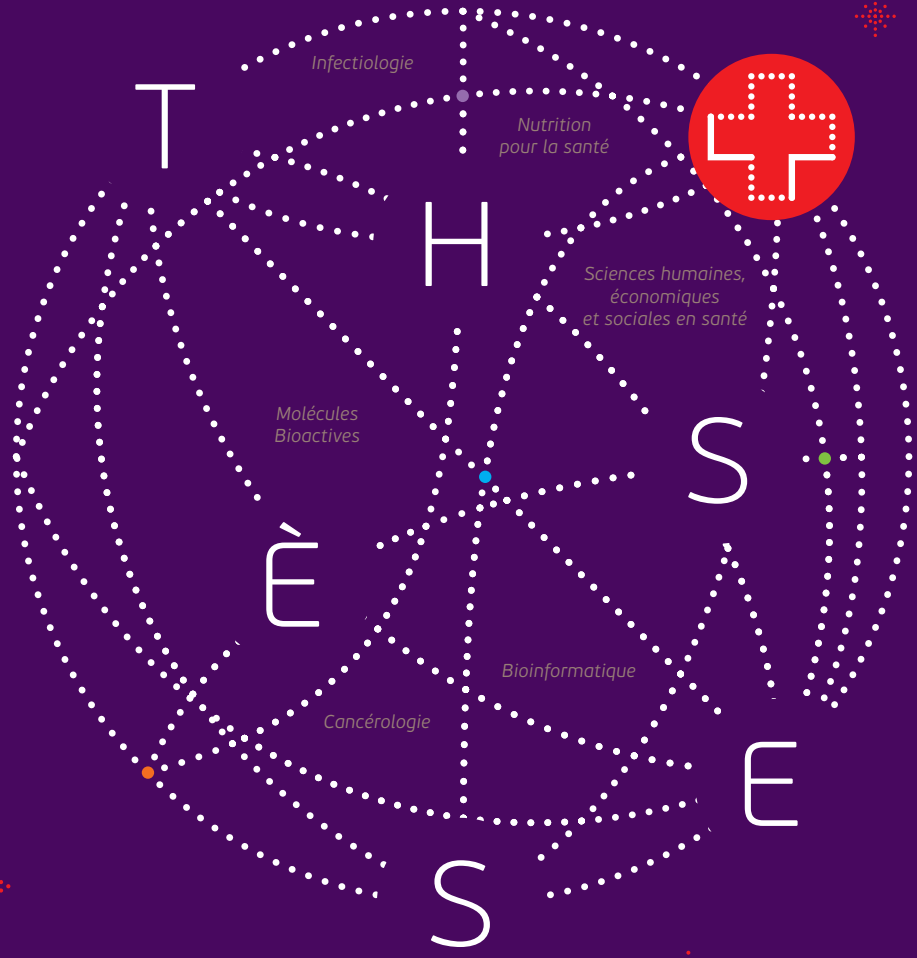


.....

THÈSES

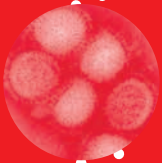
2011 | 2012 | 2013



RhôneAlpes 

 COMMUNAUTÉS DE RECHERCHE ACADÉMIQUE RhôneAlpes

 SANTÉ



Édito



L'ARC 1 regroupe 4 200 personnes sur la région. Pour structurer cette cohorte, nous avons défini six axes prioritaires : l'infectiologie, la cancérologie, la bio-informatique, les molécules bioactives, la nutrition pour la santé et les sciences humaines et sociales en santé. À partir de ces six axes, nous avons lancé un appel à projets de recherche financés par la Région Rhône-Alpes. Notre critère de choix essentiel repose sur la collaboration entre des laboratoires issus de villes différentes : Lyon, Grenoble, Saint-Étienne et Annecy.

Pour être sélectionné, il faut aussi que le thème de la recherche soit émergent et pas encore suffisamment avancé pour prétendre à des financements nationaux ou internationaux. L'ARC 1 donne alors un « coup de pouce » à ces chercheurs pendant deux ans pour les aider à faire avancer leurs travaux.

En 2012, 48 demandes ont été déposées dont 12 retenues, contre 58 demandes pour 11 retenues cette année. Parmi les recherches originales, on peut citer celle consacrée à la détection des traces de métaux dans les fluides biologiques, réalisée par un géochimiste et un médecin, un projet collaboratif peu courant.

L'ARC 1 aide aussi à organiser des animations scientifiques : colloques, manifestations, congrès. En 2012, sur 15 demandes, nous en avons financé 7, contre 11 cette année. Nous attribuons également des allocations de recherche permettant aux doctorants de préparer leur thèse pendant trois ans. Cette année, nous avons pu en financer 15, soit 4 de plus qu'en 2012.

Enfin, nous avons soutenu la mise en place et le développement d'un jeu de sensibilisation à la virologie, LudoViro®, une opération qui remporte un net succès.

Parmi les moments phares à retenir, on peut citer le forum Biovision en mars. Plusieurs étudiants ont été sélectionnés pour participer à cet événement au travers d'une formation. Ceci leur a également permis de valider un module d'insertion professionnelle sur les deux qu'ils sont obligés de suivre durant leur thèse.

Alain Cozzone, Responsable scientifique de l'ARC 1



Santé

L'ARC 1 concerne une thématique transversale de très large portée : la santé. Un enjeu sociétal de première importance, mais aussi un domaine à fort potentiel de développement économique. Dans un souci de lisibilité scientifique, par rapport notamment aux divers réseaux et pôles déjà présents dans ce secteur à l'échelle de la Région Rhône-Alpes, l'ARC a choisi de se placer résolument en amont des différents niveaux de la recherche.

L'ARC « Santé » a ainsi pour objectif majeur de détecter et de soutenir des projets de recherche émergents, originaux et d'excellente qualité, non encore soutenus par des programmes nationaux ou internationaux. Pour ces projets, la Région jouera un rôle déterminant en matière d'impulsion, de structuration et de développement.

L'ARC 1 contribue également à la formation des acteurs de la recherche et à la communication en direction de la société civile.

INFOS PRATIQUES

ARC 1 SANTÉ

**Institut de Biologie et Chimie
des Protéines**

7, passage du Vercors

69367 Lyon Cedex 07

Tél. : 04 72 72 26 72

Email : agnes.delebasse-nabet@ibcp.fr

Web : <http://www.arc1-sante.rhonealpes.fr>

.....

.....

Nos objectifs

Les objectifs de l'ARC concernent essentiellement les actions suivantes :

- contribuer activement à la structuration de la recherche dans la Région
- catalyser l'émergence de thématiques pluridisciplinaires et de projets trans-régionaux fédérateurs, et assurer une forte synergie interne.
- sélectionner des projets en connexion avec les attentes du monde socio-économique.
- soutenir des travaux de recherche émergents, en amont des industries de la santé et en relation avec celles-ci.
- rendre plus compétitives les forces en présence.
- accentuer la formation des acteurs de la recherche, notamment des doctorants.
- augmenter la cohérence et la lisibilité du réseau, notamment par rapport aux autres programmes mis en place.
- mettre l'accent sur l'animation, la communication et la vulgarisation en direction de la société civile.
- amplifier le rayonnement international en faisant ressortir un ensemble dynamique et coordonné.

.....

99

Unités de recherche



193

Equipes

4 234

Personnes, permanents (60%) et non-permanents (40%)



36

Allocations de recherche



260 k€

Le budget annuel en 2013, pour des projets de recherche et des projets d'animation scientifique et de formation

.....

Nos domaines d'expertise

Dans ce contexte, l'ARC a défini les 6 axes prioritaires suivants :

- 1 – Infectiologie
- 2 – Cancérologie
- 3 – Nutrition pour la Santé
- 4 – Molécules Bioactives
- 5 – Bioinformatique
- 6 – Sciences Humaines, Economiques et Sociales en Santé.

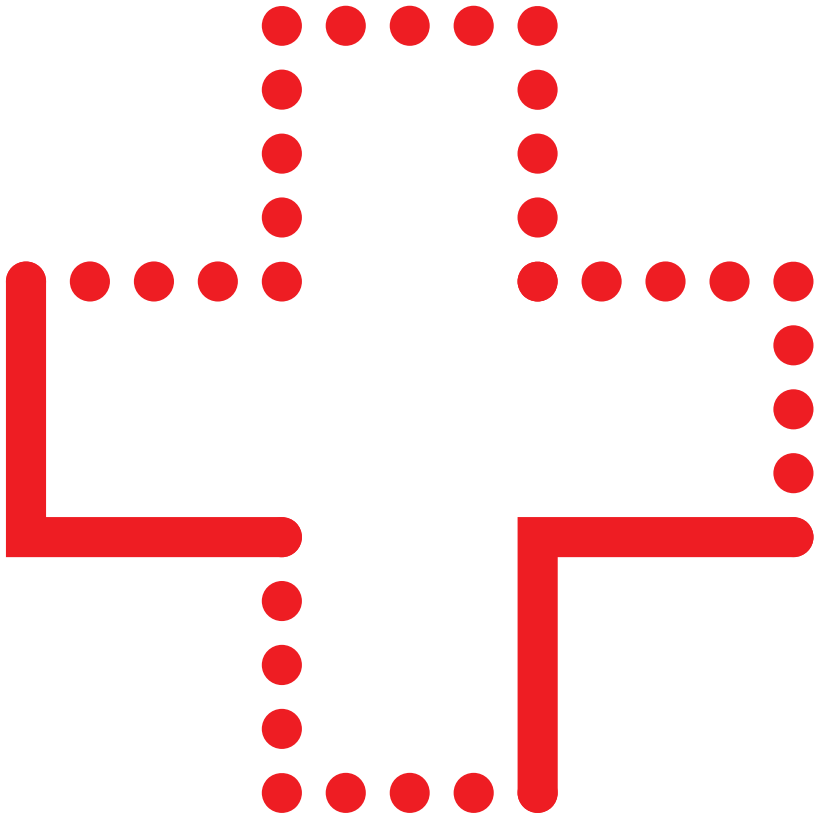
L'ARC « Santé » se veut fortement ancré sur l'ensemble des plates-formes technologiques dont se sont dotés les centres de recherche régionaux au cours des dernières années (biologie structurale, génomique fonctionnelle, bioinformatique, criblage de molécules chimiques). De plus, il s'articule étroitement avec les projets d'autres ARC mis en place par la Région, en particulier l'ARC 2 « Qualité de Vie et Vieillessement » et l'ARC 3 « Environnement ». En effet, ces dispositifs partagent soit les mêmes concepts, les mêmes outils de base et les mêmes plates-formes, soit certaines démarches interdisciplinaires.

.....

Mots-clés

Infectiologie, cancérologie, nutrition pour la santé, molécules bioactives, bioinformatique, sciences humaines, économiques et sociales en santé.

.....



2011

.....

Index

- 8** Les microparticules membranaires comme nouveau vecteur de macromolécules bioactives ; modèle du transporteur ABC CFTR et de la fonction canal à ions chlorure
- 9** Morphogenèse du pneumocoque et mécanismes d'assemblage de la paroi
- 10** Étude structurale et fonctionnelle de l'ARN polymérase du virus de la grippe
- 11** Métagénomique fonctionnelle et rôle du microbiote dans les capacités adaptatives du moustique *Aedes albopictus*
- 12** Étude des réponses neutralisantes bloquant l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes T mémoires CD4 muqueux et la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du virus HIV-1. De la sérothérapie à la vaccinologie analytique
- 13** Étude de la diversité plasmocytaire en réponse à des signaux bactériens
- 14** Conception et synthèse d'hétéro-glycoclusters pour l'immunothérapie anticancéreuse
- 15** Synthèse et caractérisation de glycoclusters pour la nano-détection de lectines et de bactéries pathogènes
- 16** PURBLOQSUD – Synthèse et évaluation d'un nouvel antibiotique

.....

Les microparticules membranaires comme nouveau vecteur de macromolécules bioactives : modèle du transporteur ABC CFTR et de la fonction canal à ions chlorure

.....

DOCTORANT

Cyrielle Vituret

DIRECTEUR DE THÈSE

Attilio Di Pietro (BMSSI)

CO-DIRECTEUR DE THÈSE

Saw See Hong (RPC)

LABORATOIRES

BMSSI UMR 5086 (UCBL, CNRS)
RPC, UMR_A 754 (UCBL, INRA)

PARTENAIRE

Laboratory of Clinical Investigation III, Faculty of Medicine, University of Geneva, FMR

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Microparticules, Microvésicules, Exosomes, CFTR, Mucoviscidose, Transfert

.....

La mucoviscidose est une maladie autosomale récessive due à l'absence ou au défaut fonctionnel de la glycoprotéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Le but est d'étudier les conditions et le mécanisme du transfert du CFTR ou de son ARN-messager à des cellules CFTR-déficientes en utilisant des microparticules membranaires comme vecteurs, et d'analyser ainsi une nouvelle approche thérapeutique.

Les microparticules membranaires (MPs) sont naturellement libérées par les cellules vivantes et peuvent ainsi être purifiées par ultracentrifugation à partir du surnageant de culture. La fonctionnalité du CFTR transféré dans les cellules réceptrices est déterminée grâce à sa fonction de canal à ions chlorure. L'utilisation de vecteurs adénoviraux exprimant la protéine de fusion GFP-CFTR permet le suivi du CFTR par imagerie cellulaire et cytométrie en flux.

Le transfert du CFTR fonctionnel par des MPs (MPsCFTR) a précédemment été montré au laboratoire en utilisant le modèle des cellules CHO (Gonzalez G, Vituret C et al., PLoS ONE 2012). Nous escomptons réussir à transposer notre modèle initial à des cellules humaines en lignée, puis à des cellules primaires CFTR-déficientes. Nous tenterons de déterminer quelle voie d'entrée cellulaire suivent les MPsCFTR : fusion membranaire ou/et endocytose ?

.....

Morphogenèse du pneumocoque et mécanismes d'assemblage de la paroi

.....

DOCTORANT

Jules Philippe

DIRECTEUR DE THÈSE

André Zapun

LABORATOIRE

Groupe Pneumocoque - Institut de Biologie Structurale UMR 5075 (CEA, UJF, CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Streptococcus pneumoniae, Morphogenèse, Peptidoglycane, Penicillin-Binding Protein, β -lactamine, Résistance

.....

Le pneumocoque est une bactérie de la flore naso-pharyngienne de l'humain pouvant néanmoins entraîner des infections comme l'otite. Les antibiotiques de type β -lactamines permettent de bloquer la synthèse de la paroi de cette bactérie, empêchant alors l'infection. L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre les mécanismes de synthèse de la paroi dans le but de lutter contre la résistance du pneumocoque aux β -lactamines.

Une première approche biochimique permet d'identifier les interactions entre plusieurs protéines membranaires impliquées dans la synthèse de la paroi. Une seconde approche de microbiologie permet d'observer l'impact de l'inhibition de ces protéines (par mutation ou traitement aux β -lactamines) sur le pneumocoque. Cette seconde approche est aussi employée pour tenter de comprendre l'effet de l'inhibition de certaines enzymes de la synthèse de la paroi sur la morphologie du pneumocoque.

L'objectif de la thèse est d'identifier et de faire une caractérisation biochimique de l'élongasome, complexe de protéines membranaires responsable de l'élongation du pneumocoque. Il s'agit également de déterminer le rôle spécifique de PBP2b et PBP2x, deux protéines de la morphogénèse impliquées dans l'élongation et la division du pneumocoque, respectivement. Et enfin d'expliquer les effets engendrés par la pipéracilline (une β -lactamine) sur le pneumocoque.

.....

Étude structurale et fonctionnelle de l'ARN polymérase du virus de la grippe

.....

DOCTORANT

Alexandre Monod

DIRECTEUR DE THÈSE

Guy Schoen

LABORATOIRE

UVHCH – UMI 3265 (UJF, CNRS, INSERM)

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Biochimie, Biologie Structurale, Virus, Enzymologie, Polymérase, Protéines, Microscopie électronique, Cristallographie

.....

Le projet vise à étudier le cœur du virus de la grippe : une protéine appelée ARN-polymérase. Il s'agit d'une enzyme qui permet au virus de se multiplier lorsqu'il a infecté une cellule. Elle est étudiée au niveau de sa structure et de sa fonction dans le but de comprendre son comportement.

L'ARN-polymérase du virus est produite grâce à des cellules dont le matériel génétique a été modifié pour qu'elles soient capables de produire. Pour étudier sa structure, deux méthodes de pointe sont utilisées : la cristallographie aux rayons-X et la microscopie électronique. L'étude de sa fonction emploie différentes techniques de biochimie et de biologie moléculaire.

Le but est de mettre en relation les études structurales et fonctionnelles pour comprendre dans le détail les mécanismes moléculaires associés à l'ARN-polymérase lors de la prolifération du virus de la grippe.

.....

Métagénomique fonctionnelle et rôle du microbiote dans les capacités adaptatives du moustique *Aedes albopictus*

.....

DOCTORANT

Guillaume Minard

DIRECTRICE DE THÈSE

Claire Valiente Moro

LABORATOIRE

Ecologie Microbienne Lyon -
Groupe Dynamique Microbienne
et Transmission Virale - UMR
5557 (UCBL, CNRS, INRA,
VetagroSup)

PARTENAIRES

Entente Interdépartementale
pour la Démoustication
Rhône-Alpes

Entente Interdépartementale
pour la Démoustication
méditerranée

Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Moustique tigre, Microbiote,
Génétique des populations,
Espèce invasive, Phylogéographie

.....

Le moustique tigre *Aedes albopictus* est considéré comme l'une des espèces les plus invasives au monde. Dans ce contexte, et au vu des exemples qui témoignent de l'implication du microbiote dans la biologie des insectes, le projet vise à explorer la diversité bactérienne associée au moustique tigre en lien avec son génotype et son aire de répartition, en comparant des populations natives (Asie du sud-est) et invasives (Europe).

La diversité des communautés bactériennes est décrite par méta-taxogénomique (séquençage haut débit d'une région du gène *rrs*). Après analyse bioinformatique des données, différents indices sont calculés pour comprendre la structure des communautés. L'analyse phylogéographique des populations de moustiques repose sur l'utilisation de marqueurs mitochondriaux (haplotypes), nucléaires (microsatellites) et morphométriques (ailes).

Il s'agira de montrer l'existence ou non d'une corrélation entre le génotype du moustique, son microbiote bactérien et son origine géographique, dans le but de proposer de nouvelles hypothèses sur la nature des interactions microorganisme-hôte. Ces données permettront d'enrichir nos connaissances sur la biologie d'une espèce invasive d'intérêt majeur en santé publique.

.....

Étude des réponses neutralisantes bloquant l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes T mémoires CD4 muqueux et la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du virus HIV-1. De la sérothérapie à la vaccinologie analytique

.....

.....

DOCTORANT

Alexandre Girard

DIRECTEUR DE THÈSE

Stéphane Paul

LABORATOIRE

GIMAP EA 3064 (UJM)

PARTENAIRE

Lyon Dendritics
Bernard Verrière (IBCP)

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Immunité mucoale, Anticorps, Réservoirs, Intégrines, HIV

.....

Les objectifs de ce projet visent à étudier le réservoir intestinal du virus HIV-1. En particulier, nous souhaitons étudier l'interaction entre une protéine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes intestinaux et la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du virus HIV-1. Nous souhaitons démontrer l'intérêt vaccinal de cibler cette interaction à des phases précoces de l'infection.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons développé un test cellulaire permettant de mesurer les interactions entre les 2 protéines. Des anticorps monoclonaux ciblant l'intégrine ont été produits et nous évaluerons leur capacité de blocage de l'infection. Nous avons des gp120 issues de patients en primo-infection afin de mesurer leurs affinités sur $\alpha 4\beta 7$. De plus, chez les patients infectés, nous évaluerons si l'expression de $\alpha 4\beta 7$ sur les lymphocytes est modifiée au cours de l'infection.

Nous espérons pouvoir démontrer que la présence d'anticorps bloquant l'interaction gp120/ $\alpha 4\beta 7$ est un marqueur prédictif de protection chez certains patients infectés par HIV. Nous souhaitons également démontrer que le virus modifie son tropisme pour cette intégrine durant les premières phases de l'infection et, ceci afin de permettre sa dissémination vers le réservoir intestinal. Enfin, nous souhaitons étudier la modification des populations lymphocytaires $\alpha 4\beta 7+$ au cours de l'infection pour démontrer clairement leur implication dans l'infection. L'ensemble de cette étude devrait permettre d'améliorer nos connaissances sur le réservoir intestinal du virus HIV-1.

.....

Étude de la diversité plasmocytaire en réponse à des signaux bactériens

.....

DOCTORANT

Pascal Blanc

DIRECTEUR DE THÈSE

Thierry Defrance

LABORATOIRES

CIRI - Inserm U1111 - CNRS UMR
5308 - ENS Lyon - UCBL

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Plasmocytes,
Mémoire immunitaire,
Récepteur antigénique, Antigène
polysaccharidique, Antigène
protéique, Thymo indépendance,
Protection vaccinale

.....

Le plasmocyte, cellule effectrice qui sécrète les anticorps, peut être généré en réponse à deux grandes classes d'antigènes vaccinaux bactériens: les sucres et les protéines. Nous avons mis en évidence que ces deux types d'antigènes génèrent des PC ayant des caractéristiques fonctionnelles différentes. Notre objectif est d'explorer cette diversité plasmocytaire.

Nous travaillons sur la souris qui est le modèle animal référent en immunologie. Nous générons les plasmocytes par une immunisation avec l'une ou l'autre des deux classes d'antigènes. Les plasmocytes spécifiques de l'antigène sont isolés pour étude. Notre approche expérimentale consiste à comparer ces plasmocytes: profil d'expression des gènes, marqueurs exprimés, fonctions effectrices.

Les vaccins formulés à partir de sucres bactériens sont simples à produire et confèrent une protection rapide. Néanmoins leur efficacité est faible sur les sujets jeunes. La mémoire immunitaire conférée par cette classe d'antigènes est portée uniquement par les plasmocytes. Une meilleure compréhension des mécanismes de protection conférés par ces cellules est nécessaire pour une amélioration de la protection vaccinale.

.....

Conception et synthèse d'hétéro-glycoclusters pour l'immunothérapie anticancéreuse

.....

DOCTORANT

Baptiste Thomas

DIRECTEUR DE THÈSE

Olivier Renaudet

LABORATOIRE

DCM, Département de Chimie
Moléculaire, UMR5250 (UCBL,
CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Chimie

MOTS CLÉS

Cancer, Vaccin, Ligation
Chimioselective, Sucre, Peptide
immunostimulant, Homocluster,
Hétérocluster, Multivalence

.....

L'objectif de cette thèse est de développer une nouvelle génération de vaccins contre le cancer possédant différentes combinaisons de marqueurs osidiques (hétéroclusters) et différents peptides à leur surface pour activer le système immunitaire. Ces candidats vaccins vont être capables de déclencher une réponse immunitaire « multi-facette » contre le cancer du sein.

Pour réaliser le type de construction envisagé, nous avons développé une stratégie basée sur l'utilisation d'une plate-forme synthétique sur laquelle nous allons accrocher les sucres marqueurs de tumeur et les peptides stimulant le système immunitaire. Pour cela, des méthodes de chimie appelées « ligation chimiosélective » seront utilisées pour réaliser ce type de vaccin.

Les premiers candidats vaccins ont été obtenus et des tests biologiques sur des souris sont en cours, afin d'évaluer leurs propriétés immunologiques contre le cancer du sein. Les résultats attendus sont une diminution de la taille de la tumeur (effet thérapeutique) et une protection contre une éventuelle récurrence du cancer (effet prophylactique).

.....

Synthèse et caractérisation de glycoclusters pour la nano-détection de lectines et de bactéries pathogènes

.....

DOCTORANT

Nicolas Galanos

DIRECTEUR DE THÈSE

Sébastien Vidal (ICBMS)

CO-DIRECTRICE DE THÈSE

Anne Imberty (CERMAV)

LABORATOIRES

ICBMS UMR 5246
CERMAV UPV 5301

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Chimie

MOTS CLÉS

Bactéries, Interactions protéine/sucre, *Pseudomonas aeruginosa*, Chimie organique, Glycoscience, Chimie supramoléculaire, Glycolysation, Multivalence, Nanotubes de carbone, Détection nano-électrique

.....

Le projet présente 2 aspects imbriqués :

- la mise au point de glycoclusters antibactériens ciblant les bactéries pathogènes responsables de maladies nosocomiales telles que *Pseudomonas aeruginosa*,
- la nano-détection de lectines et/ou bactéries par une puce électronique associée à auto-assemblage supra-moléculaire non covalent de nanotubes de carbone et de glycoclusters.

Ces glycoclusters seront synthétisés et caractérisés avant d'être testés sur des systèmes biologiques et de détection nano-électroniques.

La conception de ces glycoclusters est basée sur le concept de multivalence ou « effet cluster » : l'efficacité des glycoclusters est démultipliée quand ils sont associés sur un même support (nanotube de carbone) pour se lier à une protéine/bactérie. Ces agents multivalents seront d'abord mis en présence de protéines recombinantes issues de bactéries pathogènes pour tester leur efficacité. Si celle-ci est avérée, des essais seront effectués sur les systèmes de nano-détection électroniques pour évaluer l'efficacité des glycoclusters dans ce contexte.

Les résultats attendus sont :

- des synthèses efficaces et robustes de glycoclusters fondés sur divers cœurs multivalents aromatiques,
- des interactions glycocluster/lectine fortes et spécifiques dues à leur caractère multivalent.

.....

PURBLOQSUD

– Synthèse et évaluation d'un nouvel antibiotique

.....

DOCTORANT

Marc-Olivier Charlin

DIRECTEUR DE THÈSE

Pierre Strazewski

LABORATOIRE

ICBMS -UMR5246 (UCBL, CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2011-2014

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Chimie

MOTS CLÉS

Antibiotique, Synthèse organique, Phosphorylation des nucléosides

.....

Le projet consiste à trouver une voie de synthèse totale vers un composé à visée antibiotique. Ce composé est un analogue d'un antibiotique, la puromycine, découvert dans les années 50 par Porter et ayant le défaut d'être toxique pour l'homme. De simples changements conformationnels, imaginés dans la formule de ce composé, ont pour but la synthèse de deux analogues non toxiques et candidats pour la mise au point d'un nouvel antibiotique. L'un a déjà été effectué et testé, le deuxième est le l'objectif du projet.

La méthodologie utilisée est la synthèse organique pure et dure ainsi que la formation d'un bicyclo(3,1,0)hexane via une réaction intramoléculaire cyclisante de Kulinkovich – De Meijere. Nous sommes actuellement en train de rechercher une méthode fiable permettant la synthèse du précurseur en grande quantité afin d'optimiser cette réaction-clé. Nous rencontrons des problèmes de synthèses multi-étapes pour la formation de ce type de composé en grande quantité, ce qui nous empêche de vérifier les étapes ultérieures.

Les résultats attendus concernent la synthèse de cette molécule (élimination de voie de synthèse due à des échecs) et l'isolation d'un intermédiaire-clé dans la synthèse susceptible de simplifier le travail du prochain doctorant, chercheur se penchant sur ce sujet. Savoir si la réaction-clé de Kulinkovich fonctionne bien et est optimisable et utilisable à grande échelle.

.....

2012

.....

Index

- 18** Influence du plasma séminal sur les interactions entre cellules épithéliales et cellules dendritiques dans le cadre de la transmission sexuelle de HIV-1
- 19** Études par résonance magnétique nucléaire de la base moléculaire de l'adaptation entre espèces de la protéine PB2 du virus Influenza A
- 20** Étude Structurale et fonctionnelle des pompes d'efflux : cgCDR1 de la levure *Candida glabrata* et BmrA de *Bacillus subtilis*
- 21** Mémorisation de chimiokines par les CD8 mémoires : impact sur la réponse immunitaire
- 22** Les récepteurs à dépendance à Sonic Hedgehog : mécanismes moléculaires et régression tumorale
- 23** L'impact des expositions professionnelles et environnementales aux perturbateurs endocriniens sur le risque de tumeurs germinales du testicule
- 24** Implication du CD10 et des BMPs dans la résistance des cancers épithéliaux : modèles des cancers du sein et de la prostate
- 25** Rôle de ER α -36 dans la signalisation non génomique des œstrogènes. Implication dans la carcinogenèse mammaire
- 26** Lipides polaires alimentaires : impact sur l'absorption et le métabolisme lipidique postprandial
- 27** Evaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique de nanoparticules ciblantes pour le traitement du cancer du poumon
- 28** Étude de l'évolution moléculaire des protéines de la famille des PI3-K et des voies de signalisation associées
- 29** Publicité pour l'alcool et sponsorship dans le sport : association entre les attitudes implicites (inconscientes) et explicites envers l'alcool et les attitudes et comportements de consommation

.....

Influence du plasma séminal sur les interactions entre cellules épithéliales et cellules dendritiques dans le cadre de la transmission sexuelle de HIV-1

.....

DOCTORANTE

Amélie De Saint Jean

DIRECTEUR DE THÈSE

Bruno Pozzetto
Olivier Delezay

LABORATOIRE

GIMAP EA 3064 (UJM)

PARTENAIRES

CHU Hôpital Nord Saint-Etienne
EFS Auvergne Loire
SIDACTION

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Cellules dendritiques,
Cellules épithéliales, Plasma
séminal, HIV-1

.....

La muqueuse génitale féminine constitue une porte d'entrée majeure de HIV-1. Cette muqueuse forme un environnement complexe où cellules épithéliales et cellules du système immunitaire (notamment les cellules dendritiques) interagissent. L'objectif de ce projet est de mieux comprendre ces interactions après l'exposition au sperme infecté, afin de faciliter le développement de nouvelles stratégies antirétrovirales et d'améliorer ainsi la prévention de la transmission sexuelle du VIH.

A l'aide de différents modèles muqueux reposant sur l'utilisation de lignées cellulaires, nous étudions l'influence des sécrétions de ces cellules sur le phénotype et la maturation des cellules dendritiques (isolées à partir de sang périphérique humain). La capacité des cellules dendritiques à prendre en charge et transmettre les particules virales à des cellules T autologues est également analysée.

Nos premiers résultats montrent que les cellules épithéliales sont capables de moduler l'état de maturation des cellules dendritiques. Les mécanismes observés diffèrent selon le type d'épithélium muqueux et des stimuli. La prise en charge et la transmission de HIV-1 par les cellules dendritiques sont également influencées par les produits sécrétés par les cellules épithéliales stimulées par le plasma séminal. Des études complémentaires sont en cours pour identifier les molécules impliquées dans ces mécanismes.

.....

Études par résonance magnétique nucléaire de la base moléculaire de l'adaptation entre espèces de la protéine PB2 du virus Influenza A

.....

DOCTORANTE

Elise Delaforge

DIRECTEUR DE THÈSE

Martin Blackledge

LABORATOIRE

IBS UMR 5075 (UJF, CNRS, INSERM, CEA) - Groupe FDP

PARTENAIRE

EMBL Grenoble

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Grippe, Aviaire, Virus, RMN, Adaptation, Épidémie, Pandémie

.....

Le projet vise à mieux comprendre comment la grippe aviaire est capable de s'adapter à un hôte humain. Plusieurs adaptations nécessaires au virus pour cela sont à ce jour connues, et nous nous intéressons, plus particulièrement, à celle qui concerne la polymérase, qui est une des protéines du virus et lui permet de répliquer son matériel génétique. L'étude porte sur une petite partie de cette polymérase (un domaine) qui mute beaucoup lorsqu'un virus aviaire devient pathogène pour l'homme, le but est de comprendre ce phénomène à l'échelle de l'atome.

Pour observer les protéines à l'échelle atomique, nous utilisons la technique de résonance magnétique nucléaire (RMN). Le domaine d'intérêt est produit au laboratoire (protéine recombinante), et ensuite analysé par RMN. D'autres méthodes nous permettent également d'observer les interactions de ce domaine avec des protéines humaines (importines).

Nous espérons mettre en évidence l'influence des diverses mutations virales observées dans la nature (H1N1, H5N1...) sur l'interaction entre le domaine d'intérêt et les importines humaines, ainsi que sur la forme (conformation) du domaine d'intérêt en solution. Ces informations nous permettront de mieux comprendre comment le virus de la grippe aviaire s'adapte à l'homme. A long terme, ces travaux pourraient aider à identifier les souches virales dangereuses pour l'homme et à formuler de nouveaux vaccins.

.....

Étude Structurale et fonctionnelle des pompes d'efflux : cgCDR1 de la levure *Candida glabrata* et BmrA de *Bacillus subtilis*

.....

DOCTORANT

Arnaud Kilburg

DIRECTEUR DE THÈSE

Pierre Falson

LABORATOIRE

BMSSI UMR 5086 (UCBL, CNRS)
- Equipe DRM2 « Drug Resistance
Modulations and Mechanisms »

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Résistance aux médicaments,
transporteurs ABC, BmrA,
cgCDR1, Cristallographie aux
rayons X, Structures
tridimensionnelles, Mécanisme
de transport

.....

Candida glabrata est un sujet de préoccupation grandissant car cette levure résiste particulièrement aux antifongiques et provoque un taux de mortalité très élevé. Ce phénomène de résistance est en partie dû à la surexpression de protéines comme cgCDR1, capables d'expulser hors de la cellule des médicaments. L'objectif est de résoudre la structure tridimensionnelle de cette protéine en présence de substrats afin de mieux comprendre ce mécanisme d'efflux.

La cristallographie aux rayons-X est une technique qui permettra de résoudre la structure tridimensionnelle de cette protéine. Le défi consiste à obtenir des cristaux de protéines à partir d'échantillons de protéines purs et homogènes. La résolution de la structure est ensuite basée sur l'étude de la diffraction des rayons-X par ces cristaux. Un traitement informatique permet enfin de remonter à la localisation précise de chaque atome de la molécule.

Ce travail permettra de résoudre la première structure tridimensionnelle d'un transporteur ABC en présence de médicament transporté. Cette structure permettra de mieux comprendre le mécanisme de transport de substrat à travers la membrane et ouvrira la voie à la conception d'inhibiteurs adaptés à l'échelle moléculaire, afin de rétablir l'efficacité des traitements antifongiques.

.....

Mémorisation de chimiokines par les CD8 mémoires : impact sur la réponse immunitaire

.....

DOCTORANT

Morgan Grau

DIRECTRICE DE THÈSE

Jacqueline Marvel

LABORATOIRE

CIRI - Inserm U1111 - CNRS
UMR 5308 - ENS Lyon - UCBL -
équipe immunité et
lymphocytes cytotoxiques

PARTENAIRE

Lyon Biopole

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Chimiokines, CD8 mémoires,
Vaccination

.....

Les lymphocytes T (LT) CD8-mémoires générés lors d'une infection par un pathogène produisent très rapidement et en grande quantité de nombreuses molécules appelées chimiokines. Bien que cette caractéristique soit essentielle pour la protection de l'organisme, le rôle de ces chimiokines demeure inconnu. Le but de ce projet est de caractériser le rôle dans la réponse immunitaire de certaines chimiokines (CCL1, CCL5) produites par les CD8-mémoires.

Des lymphocytes T CD8 de souris déficientes pour CCL1 ou CCL5 sont transférés dans des souris possédant ces chimiokines. Les souris sont infectées avec un pathogène afin de générer des LT CD8 mémoires. Cette méthode nous permet de générer des cellules-mémoires déficientes pour CCL1 ou CCL5 dans un hôte qui possède ces chimiokines. Ainsi, nous pouvons étudier le rôle de ces deux chimiokines lorsqu'elles sont produites par les LT CD8-mémoires.

L'identification du rôle de ces chimiokines s'inscrit dans un programme de compréhension de la capacité protectrice des LT CD8-mémoires. Ce type d'étude fondamentale est essentiel afin d'optimiser le développement de vaccins permettant de générer des LT CD8-mémoires de grande qualité, conférant une très bonne protection à l'organisme en cas de rencontre avec ce pathogène.

.....

Les récepteurs à dépendance à Sonic Hedgehog : mécanismes moléculaires et régression tumorale

.....

DOCTORANTÉ

Solen Le Guernevel

DIRECTEUR DE THÈSE

Patrick Mehlen

LABORATOIRE

CRCL UMR 5286, UMR_S1052 (UCBL, CNRS, INSERM, HCL) - équipe Récepteurs à dépendance, cancer et développement

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie, cancérologie

MOTS CLÉS

Récepteur à dépendance, Apoptose, Sonic Hedgehog, Inflammation, Mécanismes moléculaires, Régression tumorale

.....

Les objectifs de ce travail sont 1) d'élucider les mécanismes moléculaires exacts des signalisations pro-apoptotiques induites par les récepteurs à dépendance Ptc et CDO et 2) de démontrer dans un contexte tumoral que la réactivation de ces signalisations par interférence avec SHH induit une régression tumorale.

Dans le but d'identifier les mécanismes moléculaires exacts des signalisations pro-apoptotiques induites par les récepteurs à dépendance Ptc et CDO, deux méthodologies sont mises en place : la méthode du TAPTAG et la méthode du crible shRNA. Dans le but de démontrer dans un contexte tumoral que la réactivation de ces signalisations par interférence avec SHH induit une régression tumorale, nous utiliserons un modèle de souris qui développent des cancers suite à une maladie inflammatoire chronique.

Pour la première partie du projet, nous espérons identifier de nouveaux partenaires des voies pro-apoptotiques des récepteurs à dépendance Ptc et CDO (partenaires directs ou indirects). Pour la seconde partie du projet, nous espérons montrer que la réactivation des voies pro-apoptotiques de Ptc et CDO dans un contexte de cancer lié à des maladies inflammatoires chroniques, induit une régression tumorale.

.....

L'impact des expositions professionnelles et environnementales aux perturbateurs endocriniens sur le risque de tumeurs germinales du testicule

.....

DOCTORANT

Rémi Beranger

DIRECTRICE DE THÈSE

Béatrice Fervers (CLB)

CO-DIRECTEUR DE THÈSE

Dr. Joachim Schuz (CIRC)

LABORATOIRE

Unité cancer et environnement
(Centre Léon Bérard)
Environnement et radiation
(centre international
de recherche sur le cancer)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Cancérologie

MOTS CLÉS

Tumeur germinale du testicule,
Pesticide, Perturbateur
endocrinien, Exposition préna-
tale, Système d'information
géographique, Étude de
validation, Épidémiologie

.....

Le cancer du testicule, premier cancer de l'homme jeune, est en constante augmentation depuis plus de 30 ans. Les perturbateurs endocriniens (dont certains pesticides) sont suspectés d'avoir un rôle au moment de la grossesse. Toutefois cette hypothèse n'a été que très peu étudiée, notamment du fait d'un manque d'outils adaptés. L'objectif de mon travail est de développer ces outils et de préparer le lancement d'une étude nationale sur le sujet.

1/ A travers une étude pilote sur la région Rhône-Alpes, nous avons testé la mise en place de notre étude ainsi que notre capacité à recueillir les données nécessaires pour évaluer notre hypothèse.

2/ A travers une campagne de prélèvement dans 239 foyers de la région Rhône-Alpes, nous avons construit un modèle permettant d'estimer le niveau d'exposition environnemental aux pesticides agricoles à partir des zones d'application.

A partir des résultats obtenus, nous allons lancer une étude permettant de déterminer le rôle que jouent les pesticides dans l'apparition du cancer du testicule. Le modèle permettant d'évaluer les expositions environnementales aux pesticides pourra être réutilisé pour d'autres études de santé publique. La campagne de mesure réalisée permettra également de mieux connaître l'exposition des ménages de la région Rhône-Alpes aux pesticides.

.....

Implication du CD10 et des BMPs dans la résistance des cancers épithéliaux : modèles des cancers du sein et de la prostate

.....

DOCTORANTE

Flora Clement

DIRECTRICE DE THÈSE

Véronique Maguer-Satta

LABORATOIRE

CRCL UMR 5286, UMR_S 1052
(UCBL, CNRS, INSERM)

Université de Jiaotong -
Shanghai

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Cancérologie

MOTS CLÉS

Cancer, Sein, Prostate,
Résistance, Microenvironnement,
CD10

.....

Bien que les sciences médicales aient permis de considérablement allonger la vie des patients atteints de cancers, il existe encore trop souvent des phénomènes de rechute lorsque les cellules cancéreuses acquièrent la capacité à résister aux traitements conventionnels. Nous étudions comment apparaissent ces phénomènes de résistance et s'ils sont identiques dans le cas des cancers de la prostate et du sein.

Afin de déterminer si les mécanismes de résistance sont communs entre les cancers du sein et de la prostate, nous étudions des cellules humaines primaires directement issues de prélèvements de patients et des coupes de tissus cancéreux. Cela nous permet d'étudier à la fois le rôle du microenvironnement et de la cellule elle-même par une approche génétique, protéique et fonctionnelle dans la résistance de ces cancers.

Nous souhaitons déterminer quels sont les événements importants dans l'acquisition de la résistance aux cancers du sein et de la prostate, et pouvoir ainsi proposer une hypothèse de mécanisme global de résistance permettant le développement de cibles thérapeutiques et d'agents pronostiques de réponse aux traitements.

.....

Rôle de ER α -36 dans la signalisation non génomique des œstrogènes. Implication dans la carcinogenèse mammaire

.....

DOCTORANT

Soleilmane Omarjee

DIRECTRICE DE THÈSE

Muriel Le Romancer

LABORATOIRE

CRCL UMR 5286, UMR_S 1052
(UCBL, CNRS, INSERM)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Cancérologie

MOTS CLÉS

Cancer, Sein, Estrogènes,
Variant d'épissage, Récepteurs
Nucléaires

.....

Notre projet vise à comprendre les mécanismes par lesquels un nouveau variant du récepteur aux œstrogènes, présent dans certains cancers du sein, peut participer aux processus de développement tumoral.

Notre méthodologie combine deux approches, notamment la recherche fondamentale qui est basée sur des événements moléculaires mis en place à partir du nouveau variant du récepteur aux œstrogènes. Nous travaillons aussi en collaboration avec des médecins-oncologues et le laboratoire d'anatomie pathologie du Centre Léon Bérard pour avoir accès à des tumeurs de patientes pour la continuité de notre travail.

Nous souhaitons analyser les événements moléculaires mis en place lors de l'activation de ce nouveau variant qui pourrait ensuite ouvrir de nouveaux axes de recherche sur des thérapies ciblées. Ensuite, cette étude nous permettra, à partir de données statistiques sur des analyses de tumeurs humaines du sein, de déterminer si ce variant pourrait être à l'origine de l'apparition de résistance aux traitements dans le cancer du sein.

.....

Lipides polaires alimentaires : impact sur l'absorption et le métabolisme lipidique postprandial

.....

DOCTORANTE

Manon Lecomte

DIRECTRICE DE THÈSE

Marie-Caroline Michalski

CO-DIRECTRICE DE THÈSE

Fabienne Laugette

LABORATOIRE

CarMeN UMR_S 1060, USC 1362
(UCBL, INSERM, INRA)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Nutrition pour la santé

MOTS CLÉS

Nutrition, Digestion, Lipide,
Émulsifiant, Absorption
lipidique, Obésité, Diabète
de type 2

.....

Les matières grasses sont souvent présentes dans les aliments sous forme d'émulsion. Cependant, la composition de ces émulsions peut faire varier la façon dont les matières grasses sont absorbées et passent dans la circulation sanguine, ce qui pourrait ensuite moduler leurs effets sur la santé. L'objectif de ce projet est de comprendre comment la composition de différentes émulsions alimentaires affecte ces phénomènes.

Pour cela trois types d'études sont menées : (1) une étude chez l'Homme dont l'objectif est d'appréhender l'impact de la teneur en émulsifiant d'un repas sur la digestion des lipides, (2) une étude in vivo chez la souris permettant d'observer les effets de différents émulsifiants au cours de régimes riches en graisses et (3) une étude in vitro qui a pour but de cerner plus finement les mécanismes d'action des différentes molécules au niveau de l'intestin.

Grâce à ces études, nous souhaitons mieux comprendre les mécanismes d'action d'émulsifiants provenant de différentes sources alimentaires et mettre en évidence leurs rôles lors de l'absorption et dans le métabolisme des lipides. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires dont le développement est en constante augmentation dans les pays occidentaux.

.....

Evaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique de nanoparticules ciblantes pour le traitement du cancer du poumon

.....

DOCTORANT

Victor Jeannot

DIRECTRICE DE THÈSE

Amandine Hurbin

LABORATOIRE

Institut Albert Bonniot UMR_S
823 (UJF, INSERM)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Molécules bioactives

MOTS CLÉS

Cancer, Poumon, Résistance,
Vectorisation, Thérapies
innovantes

.....

Ce projet a pour but d'évaluer la capacité de ciblage et l'intérêt thérapeutique dans le cancer du poumon de nanoparticules ciblant les tumeurs. Ces nanoparticules ont la propriété de pouvoir encapsuler des molécules possédant des propriétés physicochimiques différentes. De telles caractéristiques permettraient de traiter spécifiquement les tumeurs résistantes aux thérapies conventionnelles.

Pour cela 3 types d'études sont conduits :

- Evaluation in vitro des capacités de ciblage et d'internalisation des nanoparticules dans différents modèles cellulaires de cancer du poumon.
- Evaluation in vivo des capacités de ciblage tumoral des nanoparticules, après injection par voie intraveineuse ou nébulisation.
- Evaluation de l'effet thérapeutique des nanoparticules chargées avec des combinaisons de molécules thérapeutiques surmontant les résistances dans les tumeurs pulmonaires.

Les études in vitro nous permettront d'évaluer l'affinité des nanoparticules et leur capacité à entrer dans les cellules tumorales. Grace aux études in vivo, nous pourrons déterminer la meilleure voie d'administration des nanoparticules. Enfin, nous espérons mettre en évidence le bénéfice en termes d'effet thérapeutique et la diminution des effets indésirables d'un tel traitement.

.....

Étude de l'évolution moléculaire des protéines de la famille des PI3-K et des voies de signalisation associées

.....

DOCTORANTE

Héloïse Philippon

DIRECTEUR DE THÈSE

Guy Perriere

LABORATOIRE

Laboratoire de Biométrie et
Biologie Évolutive UMR 5558
(UCBL, CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Bioinformatique

MOTS CLÉS

Phylogénie, Interactome,
Évolution

.....

Les protéines de la famille des phosphoinositide 3-kinases (ou PI3-K) sont des messagers cellulaires qui se situent en amont d'une voie de signalisation impliquée dans de nombreux cancers. Le but du projet est de reconstruire l'histoire évolutive de l'ensemble des protéines de cette famille, puis de reconstruire l'histoire évolutive de la voie de signalisation en entier et de leurs partenaires d'interaction.

La méthodologie utilisée est celle classiquement employée dans la construction de phylogénies moléculaires : 1) recherche d'homologues en utilisant les séquences humaines comme graines ; 2) alignement de ces séquences ; et 3) construction des arbres phylogéniques permettant d'étudier l'évolution de la famille. Partant de la famille PI3-K proprement dite, cette approche sera ensuite appliquée aux autres protéines de la voie de signalisation.

Nous voulons comprendre la mise en place des différentes protéines de la famille PI3-K, mais aussi celle de la voie de signalisation AKT/mTOR. Ces nouvelles connaissances sur la constitution en modules fonctionnels de ces protéines seront utiles aux biologistes qui les étudient dans le cadre des cancers. Une meilleure compréhension de cette voie de signalisation permettra de proposer de nouvelles hypothèses biologiques.

.....

Publicité pour l'alcool et sponsorship dans le sport : association entre les attitudes implicites (inconscientes) et explicites envers l'alcool et les attitudes et comportements de consommation

.....

DOCTORANT

Oulmann Zerhouni

DIRECTEUR DE THÈSE

Laurent Begue

LABORATOIRE

Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie PC2S - EA 4145 (UPMF, Uds)

DURÉE DE LA THÈSE

2012-2015

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Sciences humaines et sociales en santé

MOTS CLÉS

Alcool, Publicité, Sponsorship, Placement de produit, Cognition Sociale, Conditionnement évaluatif, Processus Implicite, Régulation émotionnelle

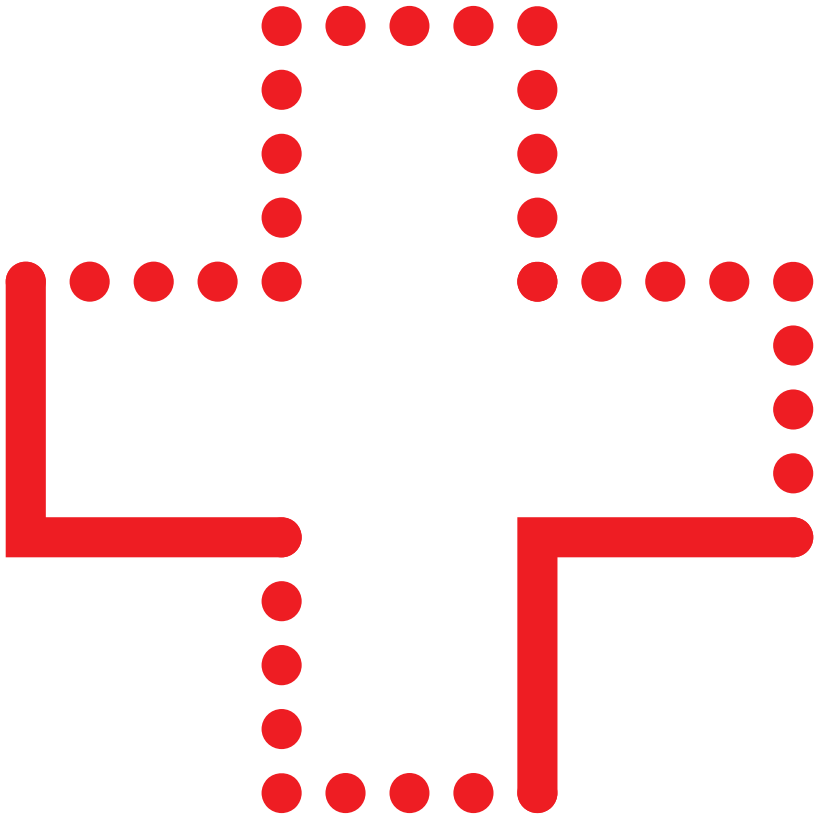
.....

Le but de ce travail est d'établir et de quantifier l'influence de l'exposition incidente (c'est-à-dire lorsque la publicité n'est pas le centre de l'attention de l'individu, mais est présente et visible dans son environnement) à la publicité pour des produits alcoolisés sur les attitudes implicites vis-à-vis de l'alcool, puis sur la consommation effective. En parallèle, nous cherchons à développer des procédures d'apprentissage associatif permettant d'agir sur ces attitudes implicites pour réduire la consommation d'alcool au niveau individuel.

Les méthodes de mesure utilisées sont exclusivement quantitatives, classiquement des questionnaires, mais également des temps de réaction à détecter des stimuli ou des mesures électrodermales (de conductance de la peau, utilisée pour détecter des états physiologiques révélateurs de processus émotionnels). La méthodologie utilisée est principalement expérimentale.

Nous avons identifié trois principaux moyens par lesquels les individus peuvent être soumis de manière incidente à des messages publicitaires en lien avec l'alcool: les placements de produits dans les films, les bannières publicitaires présentes lors d'événements sportifs, ainsi que la publicité par voie d'affichage. À l'aide d'équations structurelles, nous voulons aboutir à un modèle permettant de quantifier l'influence spécifique de chaque modalité de publicité ainsi que celle des procédures d'apprentissage associatif.

.....



2013

.....

Index

- 32** Études des relations structure-fonction-activité d'enzymes de *P.falciparum* pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules antipaludiques
- 33** Inflammation associée aux plaquettes dans le sepsis sévère
- 34** Rôle fonctionnel des bromodomains chez les levures pathogènes et non pathogènes
- 35** Inhibition et caractérisation structurale du mécanisme de capture du HIV médiée par les lectines de type-C (CLRs)
- 36** Devenir intracellulaire des particules d'AAV recombinantes dans les cellules dendritiques et impact sur le transfert de gènes
- 37** Immunité et symbiose chez le moustique tigre *Aedes albopictus* : implication dans la transmission des arbovirus
- 38** Rôle de la sérine/thréonine-kinase StkP chez la bactérie *Sptreptococcus pneumoniae*
- 39** Epissage alternatif et résistance aux thérapies ciblées
- 40** Rôle de l'axe IL-33/ST2 dans l'immunité du cancer du sein
- 41** Impacts métaboliques d'un mélange très faiblement dosé de polluants alimentaires dans un modèle d'obésité chez la souris. Analyse des effets maternels et transgénérationnels, et modifications épigénétiques
- 42** Inhibiteurs de peroxyredoxines humaines pour le traitement précoce de l'inflammation post-ischémique cérébrale
- 43** Synthèse totale des aéruginosines basée sur la fonctionnalisation catalytique de liaisons C(sp³)-H
- 44** Modélisation de la distribution spatiale des espèces et des communautés végétales dans les paysages de haute montagne : apport de l'imagerie spatiale de haute résolution
- 45** Étude de l'assemblage, la mécanique et la dynamique des complexes protéines-ADN impliquant le développement d'un modèle « gros grains »
- 46** L'individu et la communauté face aux risques du VIH : enjeux psychosociaux de la médicalisation de la prévention

.....

Études des relations structure-fonction-activité d'enzymes de *P.falciparum* pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules antipaludiques

.....

DOCTORANT

Loïc Carrique

DIRECTEUR DE THÈSE

Nushin Aghajari

LABORATOIRE

BMSSI IBCP UMR 5086 (UCBL, CNRS)

PARTENAIRES

Laboratoire JNCASR-Bangalore, Inde

ESRF de Grenoble

UMR 5247 de Montpellier

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Plasmodium, Paludisme, Cristallographie, Rayons X, Protéine, Biochimie Structurale, Drug Design

.....

Le projet vise à étudier des protéines indispensables au développement du parasite responsable de la malaria afin de contribuer à la découverte de nouvelles molécules antipaludiques.

Notre étude passe par l'expression, la caractérisation et la détermination de structures tridimensionnelles de ces protéines, afin de permettre le criblage d'une chimiothèque et la synthèse de nouvelles molécules. Ces molécules seront ensuite testées, in vivo, sur le parasite.

Il s'agira de mettre en lumière des différences structurales significatives entre les protéines de l'homme et du parasite afin de concevoir des molécules spécifiques qui limitent l'apparition de phénomènes secondaires.

.....

Inflammation associée aux plaquettes dans le sepsis sévère

.....

DOCTORANT

Adrien Chabert

DIRECTEUR DE THÈSE

Hind Hamzeh-Cognasse

LABORATOIRE

GIMAP EA 3064 (UJM)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Plaquette, Inflammation, Sepsis, Transfusion

.....

Le projet PlatISsep met l'accent sur le rôle inflammatoire des plaquettes au cours du sepsis. Nous postulons qu'au cours du sepsis sévère, les plaquettes sont activées et libèrent des molécules solubles qui participent à l'inflammation. Ainsi, l'utilisation d'agents réduisant l'activation plaquettaire pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients en sepsis sévère. Pour répondre à cette question, nous proposons une approche innovante combinant des analyses *ex vivo* et *in vivo*, avec une modélisation *in vitro* de l'implication des plaquettes dans le sepsis. Nous proposons d'évaluer les effets anti-inflammatoires, par inhibition de la libération des facteurs pro-inflammatoires, de plusieurs molécules anti-plaquettaires.

Premièrement, nous examinerons, *ex vivo*, l'état d'activation des plaquettes de patients en sepsis sévère et leurs fonctions inflammatoires (libération de facteurs inflammatoires et de TLRs solubles, modulation du signalosome, capacité à activer des monocytes et neutrophiles normaux) en réponse à une stimulation par la thrombine ou des ligands de TLR. Dans un deuxième temps, nous évaluons *in vitro* la réponse inflammatoire des plaquettes de donneurs sains à *S. aureus*, bactérie fréquente dans le sepsis, ou à ses exotoxines purifiées, en évaluant les paramètres décrits précédemment. La troisième approche utilisera des modèles murins de sepsis et d'endotoxémie pour étudier *in vivo* la réponse inflammatoire plaquettaire et leur signalosome. Ces trois approches combinées permettront ainsi d'estimer la capacité des molécules anti-plaquettaires et des inhibiteurs de signalisation cellulaire à réduire la réponse inflammatoire des plaquettes au cours du sepsis.

Ce programme de recherche devrait aboutir à de nouveaux tests diagnostiques et à de nouveaux protocoles de soins intensifs. En outre, les méthodes et les outils qui seront mis au point pourraient devenir des références internationales dans la gestion du sepsis. L'identification des molécules plaquettaires impliquées dans l'inflammation associée au sepsis permettra, dans la perspective d'une extension de l'étude à un programme plus large, la définition de nouveaux biomarqueurs du sepsis.

.....

Rôle fonctionnel des bromodomains chez les levures pathogènes et non pathogènes

.....

DOCTORANTE

Morgane Champleboux

DIRECTRICE DE THÈSE

Myriam Ferro

LABORATOIRE

IRTSV BGE UMR_S 1038 (UJF, CEA, INSERM)

PARTENAIRES

Institut de Biologie Structurale
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
Université de Californie du Sud

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Candida albicans, Candidémie, Bromodomains, Antifongiques

.....

Candida albicans est la première source d'infection fongique chez l'homme. Une protéine particulière, comportant deux bromodomains, est importante pour la croissance végétative des levures et participe à la régulation du pouvoir invasif de C. albicans. L'objectif du projet est de développer de nouvelles molécules antifongiques ciblant cette protéine.

Des techniques de biologie moléculaire et de biochimie seront utilisées pour décrypter le rôle fonctionnel de la protéine d'intérêt chez C. albicans. Des techniques de clonage et d'analyse génétique seront réalisées pour valider le potentiel de cette protéine comme cible thérapeutique antifongique. Des criblages seront effectués pour identifier des inhibiteurs spécifiques des bromodomains de cette protéine (in silico, in vitro et in vivo).

Nous souhaitons prouver l'implication de cette protéine à bromodomains dans la croissance, la filamentation et la formation de biofilms chez C. albicans, et valider les nouvelles molécules criblées comme antifongiques. La finalité du projet serait la découverte de nouveaux médicaments permettant le traitement des patients atteints de candidose et de candidémie.

.....

Inhibition et caractérisation structurale du mécanisme de capture du HIV médiée par les lectines de type-C (CLRs)

.....

DOCTORANTE

Vanessa Porkolab

DIRECTEUR DE THÈSE

Franck Fieschi

LABORATOIRE

IBS UMR 5075 (UJF, CNRS, CEA, INSERM)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Lectines de type-C, Cellules dendritiques, DC-SIGN, Langerine, DCIR, HIV, Granules de birbecks, Glycomimétiques

.....

Le virus HIV (virus de l'immunodéficience humaine) est reconnu par une famille de récepteurs appelés lectines de type-C au niveau des muqueuses génitales. Lors de rapports sexuels, le virus est reconnu par trois lectines. DC-SIGN et DCIR sont impliquées dans la dissémination du VIH tandis que la langerine dégrade le virus. Le but est de développer un microbicide anti-VIH permettant d'empêcher la reconnaissance du virus par DC-SIGN et DCIR sans toucher à l'activité bénéfique de la langerine.

Le microbicide utilisé est un dérivé de sucres qui mime l'extrémité des sucres présents à la surface du virus. Ces molécules sont synthétisées par des collaborateurs italiens et testées dans notre laboratoire par résonance plasmonique de surface. Cette technique permet d'évaluer l'affinité de ces composés pour ces lectines. De plus, des études biochimiques et structurales sont à réaliser pour DCIR, une lectine découverte récemment, afin de déterminer sa structure (technique SAXS) et son mode de fixation avec des sucres (cristallographie).

Sur la base de structures de protéines obtenues précédemment dans notre laboratoire, il est envisagé d'élaborer, dans un premier temps, un composé qui se lie fortement à DC-SIGN sans interagir avec la langerine. Ce composé atteindra des affinités pour DC-SIGN de l'ordre du nanomolaire (très forte). Concernant DCIR, il ne reconnaît pas les mêmes sucres que DC-SIGN et la langerine : l'élucidation de sa structure permettra de mieux comprendre son comportement vis-à-vis du VIH.

.....

Devenir intracellulaire des particules d'AAV recombinantes dans les cellules dendritiques et impact sur le transfert de gènes

.....

DOCTORANT

Axel Rossi

DIRECTRICE DE THÈSE

Anna Salvetti

CO-DIRECTRICE DE THÈSE

Hildegard Buning

LABORATOIRES

CIRI - Inserm U1111 - CNRS
UMR 5308 - ENS Lyon - UCBL

PARTENAIRES

Université de Cologne
Centre de Médecine moléculaire
de Cologne

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Virus Adéno-Associé, Cellules
dendritiques

.....

Ce projet a deux objectifs principaux, le premier étant la sélection d'un mutant du virus adéno-associé (AAV) capable d'infecter de manière efficace les cellules dendritiques humaines. Ces cellules jouent un rôle-clé dans l'immunité : elles permettent de faire le lien entre les réponses immunitaires innées et acquises. Le second objectif est de comprendre pourquoi le virus sauvage est inefficace pour infecter ces cellules.

Afin de mener à bien ce projet, nous sélectionnerons le mutant à partir d'une librairie de particules dont la capsid a été génétiquement modifiée. La capsid du virus correspondant à son manteau protéique lui confère bon nombre de ses propriétés biologiques. Afin de suivre le devenir intracellulaire des particules, nous réalisons un fractionnement cellulaire ainsi qu'une étude par microscopie à fluorescence.

L'environnement intracellulaire des cellules dendritiques diffère de celui d'autres types cellulaires qui sont facilement infectables par l'AAV. Grâce à ce projet, nous espérons définir comment cet environnement limite l'infection des cellules dendritiques et, surtout, comment il est possible de réaliser une infection efficace en modifiant certaines propriétés du virus.

.....

Immunité et symbiose chez le moustique tigre *Aedes albopictus* : implication dans la transmission des arbovirus

.....

DOCTORANT

Yoann Saucereau

DIRECTEUR DE THÈSE

Patrick Mavingui

LABORATOIRE

Ecologie Microbienne -
UMR 5557, UMR_A 1364 (UCBL,
CNRS, INRA, Vetagro Sup)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Moustique Tigre, Dengue,
Wolbachia, Symbiose,
Interactions, Interférences,
Immunité, Autophagie

.....

L'objectif du projet est de comprendre le fonctionnement de l'interaction entre 3 partenaires, à savoir le moustique tigre *Aedes albopictus*, une bactérie intracellulaire *Wolbachia* et le virus de la dengue. Notamment, comment ces interactions vont influencer sur la compétence du moustique en tant que vecteur du virus, et plus particulièrement sur les fonctions immunitaires et l'autophagie de ce dernier.

Par des techniques de détection et quantification de l'expression de gènes ciblés, nous allons identifier leurs potentiels interventions dans les processus de l'immunité et l'autophagie. Les meilleurs candidats seront soumis à l'extinction de leur expression pour voir leur impact réel sur le système tripartite. De plus des anticorps ciblant les protéines codées par ces gènes seront utilisés pour réaliser de l'imagerie fonctionnelle.

Les résultats préliminaires obtenus dans l'équipe tendent vers une modification de certains gènes lors de la présence de nos partenaires (bactérie et virus). Nous nous attendons donc à confirmer ces dérégulations, mais aussi à comprendre leurs implications dans la modification de la compétence vectorielle du moustique pour le virus de la dengue.

.....

Rôle de la sérine/thréonine-kinase StkP chez la bactérie *Streptococcus pneumoniae*

.....

DOCTORANTE

Laure Zucchini

DIRECTEUR DE THÈSE

Jean-Pierre Lavergne

LABORATOIRE

Institut de Biologie et Chimie
des Protéines BMSSI

Laboratoire des Bactéries
pathogènes et phosphorylation
des protéines

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Infectiologie

MOTS CLÉS

Streptococcus Pneumoniae,
Sérine-thréonine protéine
kinase, StkP, Division, Virulence,
Morphogénèse

.....

Il a déjà été montré que la protéine kinase StkP de *Streptococcus Pneumoniae* était impliquée dans la division, la virulence et la morphogénèse du pneumocoque. L'objectif de cette thèse est donc de mieux comprendre le rôle de cette protéine dans ces différents mécanismes cellulaires. A terme, ces travaux pourraient déboucher sur de nouvelles applications thérapeutiques pour lutter contre les infections à pneumocoque.

Afin de mener à bien ce projet, il sera utilisé des techniques de biologie moléculaire et génétique du pneumocoque ainsi que des techniques d'analyse biochimique et microscopique.

L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes de division et de virulence de la bactérie, afin de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter plus efficacement contre ce pathogène humain

.....

Épissage alternatif et résistance aux thérapies ciblées

.....

DOCTORANTE

Clara Benoit Pilven

DIRECTEUR DE THÈSE

Didier Auboeuf

LABORATOIRE

CRCL - UMR 5286, INSERM 1052
(UCBL, CNRS, INSERM, HCL)

PARTENAIRES

Institut Albert Bonniot, Grenoble
Centre Recherche
en Cancérologie de Lyon

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Cancérologie

MOTS CLÉS

Cancer, Résistance, Épissage,
Bioinformatique

.....

Le développement de traitements anti-cancer efficaces demeure un enjeu majeur de santé publique. La plupart des thérapies existantes ont une efficacité relativement éphémère et des phénomènes de résistance peuvent apparaître, expliquant la récurrence de la maladie. Notre objectif est d'étudier les mécanismes biologiques qui expliquent cette résistance, afin de pouvoir mieux la prévenir et la prendre en compte dans une stratégie de soin personnalisée.

De nombreuses études sont centrées sur les gènes. Mais, selon les conditions, un même gène produira, par épissage, des isoformes protéiques ayant des fonctions biologiques différentes voire, opposées. Nous identifierons donc quelles isoformes sont liées à des phénomènes de résistance grâce à une étude à grande échelle combinant des approches expérimentales et bio-informatiques. Notre projet est centré sur les cancers du sein et du poumon.

Le principal résultat attendu est la découverte de nouveaux mécanismes responsables de phénomènes de résistance aux traitements anti-cancéreux et, plus particulièrement, de mécanismes liés à l'épissage. Mais, au delà, ce projet "preuve du concept" vise à démontrer l'utilité de notre approche pour, à long terme, être capable de prédire à l'avance quels traitements seront les plus efficaces et, ainsi, améliorer leur efficacité.

.....

Rôle de l'axe IL-33/ST2 dans l'immunité du cancer du sein

.....

DOCTORANTE

Eléna Blanc

DIRECTRICE DE THÈSE

Nathalie Bendriss-Vermare

LABORATOIRE

CRCL - UMR 5286, INSERM 1052
(UCBL, CNRS, INSERM, HCL)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Cancérologie

MOTS CLÉS

Interleukine 33, ST2,
Immunosurveillance,
Échappement tumoral,
Cancer du sein

.....

Nous avons observé que l'interleukine 33 (IL-33), une molécule agissant sur différents types de cellules immunes, est présente dans certaines tumeurs mammaires. Le système immunitaire jouant un rôle-clé dans différentes étapes du développement tumoral, l'objectif de ce projet est de déterminer si l'IL-33 participe à la surveillance immunitaire des tumeurs précoces et/ou à l'échappement des tumeurs au système immunitaire dans les stades avancés.

Nous analyserons la présence d'IL-33 et de son récepteur (ST2) dans les tumeurs de patientes par différentes approches afin 1) de déterminer l'impact diagnostique, pronostique et prédictif d'IL-33 dans le cancer du sein et 2) d'identifier les sources et les cibles d'IL-33 dans le contexte tumoral. De plus, nous déterminerons si l'axe IL-33/ST2 joue un rôle pro- ou anti-tumoral dans le cancer du sein, en utilisant des modèles de souris dépourvues d'IL-33 ou de ST2 et porteuses de tumeurs mammaires.

Ce projet permettra de démontrer 1) la valeur diagnostique, prédictive et pronostique de l'axe IL-33/ST2 dans les cancers du sein et 2) le rôle de cet axe dans l'immunité anti-tumorale. Ainsi, ce projet devrait déboucher sur l'identification de 1) nouveaux mécanismes impliqués dans les relations entre la tumeur et le système immunitaire et 2) nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein.

.....

Impacts métaboliques d'un mélange très faiblement dosé de polluants alimentaires dans un modèle d'obésité chez la souris. Analyse des effets maternels et transgénérationnels, et modifications épigénétiques

.....

.....

DOCTORANT

Emmanuel Labaronne

DIRECTRICE DE THÈSE

Brigitte Le Magueresse-Battistoni

LABORATOIRE

CarMeN UMR_S 1060, USC 1362
(UCBL, INSERM, INRA)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Nutrition pour la santé

MOTS CLÉS

Polluants alimentaires, Dioxines, Polychlorobiphényles (PCB), Bisphénol A, Phthalates, Obésité, Diabète, Maladies métaboliques

.....

Les polluants sont présents dans tout notre environnement et, par conséquent, dans notre alimentation. De ce fait, chaque repas nous expose à un mélange de polluants à de très faibles doses mais de manière chronique. L'objectif est de voir si une exposition à un mélange de polluants via l'alimentation pendant la gestation et l'allaitement de la souris obèse engendre à l'âge adulte des effets en l'absence d'exposition et si cette exposition prédispose les générations suivantes à des défauts métaboliques.

Des souris sont nourries avec une nourriture riche en gras et en sucre mélangé ou non à un mélange de polluants faiblement dosés depuis la préconception (c'est-à-dire les mères avant la reproduction) jusqu'au sevrage puis avec le régime gras sans polluants jusqu'à l'âge adulte (pour analyser la part de la composante maternelle) ou avec un régime standard sur trois générations (pour analyser les effets transgénérationnels).

Les résultats préliminaires montrent qu'une exposition aux polluants pendant la gestation et la lactation prédispose deux générations après à des troubles métaboliques. Ces travaux devraient permettre de déterminer la voie d'action des polluants et par quel biais l'exposition aux polluants prédispose les génération suivantes aux troubles métaboliques.

.....

Inhibiteurs de peroxyredoxines humaines pour le traitement précoce de l'inflammation post-ischémique cérébrale

.....

DOCTORANTE

Laura Troussicot

DIRECTEUR DE THÈSE

Jean-Marc Lancelin

LABORATOIRE

Institut des Sciences Analytiques
INTERACT UMR 5280 (UCBL,
ENS, CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Molécules bioactives

MOTS CLÉS

Peroxyredoxin, Biomolecular NMR,
Protein-ligand interactions,
Computational chemistry,
Molecular dynamics

.....

Les fonctions des protéines dans les cellules vivantes sont définies à travers leur capacité à développer des interactions sélectives avec d'autres molécules dans leur environnement. L'objectif de cette thèse est d'étudier la peroxyredoxine 5 humaine, une protéine impliquée dans les cascades de signalisation cellulaire et, plus particulièrement, ses interactions avec des ligands dans le but d'optimiser son inhibition sélective en utilisant une approche à la fois expérimentale et théorique (simulations haut débit).

L'analyse des interactions protéine-ligand va se faire de manière corrélée à l'aide de la résonance magnétique nucléaire (RMN) en solution et de la dynamique moléculaire. La RMN permet, en effet, d'étudier la structure 3D et la dynamique des macromolécules biologiques, telles que les protéines, à l'échelle atomique. La dynamique moléculaire va nous permettre d'explorer le côté thermodynamique et cinétique de ces interactions à travers le calcul de l'énergie libre de liaison et des constantes d'associations et de dissociations des complexes protéine-ligand.

La modélisation des équilibres d'échange d'affinité à la résolution atomique, en utilisant la simulation à haut débit de la dynamique moléculaire, est un défi scientifique. Nous voulons développer un nouvel outil analytique intégrant ces phénomènes pour l'étude des interactions d'affinité biologique, et l'appliquer à l'étude des protéines de la famille des peroxyredoxines qui se sont récemment révélées être de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

.....

Synthèse totale des aéruginosines basée sur la fonctionnalisation catalytique de liaisons C(sp³)-H

.....

DOCTORANT

David Dailer

DIRECTEUR DE THÈSE

Olivier Baudoin

LABORATOIRE

ICBMS - UMR 5246 (UCBL,
CNRS) équipe COSMO

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Molécules bioactives

MOTS CLÉS

Catalyse organométallique,
Synthèse totale de produits
naturels, Activité biologique

.....

En 1994, une équipe de chercheurs a rapporté l'isolement de l'aéruginosine 298A, premier membre d'une famille de nouveaux peptides linéaires, se révélant être un puissant anticoagulant. L'objectif de ce projet est de proposer une voie d'accès originale et rapide à cette famille de molécules bioactives, en particulier l'aéruginosine 298A, en utilisant des méthodologies récentes de catalyse organométallique.

La fonctionnalisation de liaisons C-H non activées est un domaine de recherche en plein essor. Ce projet se situe dans ce contexte, en intégrant deux méthodologies de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H dans la synthèse de la molécule cible. De plus, une méthode éco-compatible d'obtention de groupements amides, à base d'un catalyseur au ruthénium, sera envisagée comme alternative aux couplages peptidiques classiques.

La famille des aéruginosines présente une structure complexe possédant deux motifs difficilement accessibles via les méthodes classiques de chimie organique. L'utilisation de la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H permet d'envisager une synthèse efficace de ces motifs de façon énantiosélective. Ces différents motifs seront alors connectés par acylation déshydrogénative et couplages peptidiques de façon à accéder au produit naturel.

.....

Modélisation de la distribution spatiale des espèces et des communautés végétales dans les paysages de haute montagne : apport de l'imagerie spatiale de haute résolution

.....

DOCTORANT

Bradley Z Carlson

DIRECTEUR DE THÈSE

Philippe Choler

LABORATOIRE

LECA - UMR 5553 (UJF, Uds, CNRS) – équipe EMABIO

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Bioinformatique

MOTS CLÉS

Milieu alpin, Changements globaux, Scénarios de biodiversité

.....

L'objectif est d'intégrer des processus paysagers de haute montagne dans les modèles prédictifs des communautés végétales alpines. Mon projet est de combiner des avancées conceptuelles dans l'écologie alpine avec une collaboration pluridisciplinaire (engageant écologues, biogéographes, hydrologues et glaciologues) pour mettre en place des scénarios de biodiversité dans le massif du Mont Blanc.

Systématiquement, la télédétection (images aériennes, satellitaires et terrestres) est utilisée pour élaborer des données environnementales à haute résolution. Ensuite, le lien est réalisé entre ces informations et des relevés botaniques grâce aux modèles statistiques, qui permettent de projeter les tendances dans le passé et le futur.

Ces travaux de recherche contribueront à la représentation cartographique grâce à la compilation d'informations environnementales à l'échelle du massif (ainsi que le code R qui va avec) concernant le projet «l'Atlas du Mont Blanc» pour la période actuelle jusqu'à 2100 : distribution du manteau neigeux, contours des glaciers et évolution des aires de répartition des groupes fonctionnels des espèces végétales. A plus court terme, une étude sera également menée pour mieux comprendre les patrons actuels aux environs de la station alpine Joseph Fourier au Col du Lautaret.

.....

Étude de l'assemblage, la mécanique et la dynamique des complexes protéines-ADN impliquant le développement d'un modèle « gros grains »

.....

DOCTORANT

Loïc Etheve

DIRECTEUR DE THÈSE

Richard Lavery

LABORATOIRE

BMSSI IBCP UMR 5086
(UCBL, CNRS)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Bioinformatique

MOTS CLÉS

Bioinformatique, complexe
ADN-Protéines, Dynamique
Moléculaire, Structure, Infor-
matique

.....

L'objectif du projet consiste à comprendre les mécanismes d'interaction qui ont lieu au sein de complexes multiprotéiques liés à l'ADN. Plus précisément, nous souhaitons comprendre l'assemblage des complexes impliqués dans le contrôle de la transcription et dans la formation et le remodelage de la chromatine.

Les complexes qui nous intéressent sont, en général, trop grands pour être étudiés par les méthodes dites « toutes atomes ». Pour surmonter ces contraintes, il est possible de combiner des informations expérimentales et des résultats des simulations atomiques pour concevoir des modèles dits « gros-grains » qui permettent de traiter des systèmes non seulement plus grands, mais aussi des processus plus longs.

Nous nous proposons de développer un modèle gros-grains des complexes protéine-ADN dans l'esprit du modèle déjà mis au point pour les protéines (PaLaCe). Ce modèle devrait tenir compte des propriétés dépendant de la séquence de l'ADN et être capable de représenter correctement ses interactions avec des protéines. L'étude des complexes permettra ensuite de mieux comprendre comment ils s'assemblent et, à terme, d'envisager de pouvoir moduler leur comportement dans un but biotechnologique ou thérapeutique.

.....

L'individu et la communauté face aux risques du VIH : enjeux psychosociaux de la médicalisation de la prévention

.....

DOCTORANT

Xavier Mabire

DIRECTRICE DE THÈSE

Marie Preau

LABORATOIRE

GRePS EA 4163 (ULL Lyon 2)

DURÉE DE LA THÈSE

2013-2016

AXE THÉMATIQUE DE THÈSE

Sciences humaines et sociales en santé / infectiologie

MOTS CLÉS

Représentation sociale, HSH, Catégorisation sociale, VIH, Médicalisation, Prévention

.....

Ce travail vise une compréhension fine de la population HSH (Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes) et de sa relation à l'offre de santé proposée dans le cadre de l'épidémie de VIH/SIDA. Les HSH sont une population-clef particulièrement exposée. L'augmentation des comportements à risque constatée d'un point de vue épidémiologique pourrait traduire des changements dans les dynamiques psychosociales de ce groupe.

Afin de parvenir à appréhender cette situation, ce travail mettra à contribution l'approche des représentations sociales. Nous mettrons à l'étude des données qualitatives (entretiens, focus groups) et quantitatives (questionnaires sociodémographiques et comportementaux) recueillies auprès de la population HSH et notamment de HSH informés sur la prévention car participant à l'essai Ipergay (un essai biomédical de prophylaxie pré-exposition).

Les représentations sociales permettent de comprendre le rapport entre un individu, le social et un objet. Cette compréhension de la construction du rapport entre sujet individuel, collectif et la santé, la maladie ou le risque, nous renseigne sur les comportements et l'idéologie qui circulent parmi la population HSH. L'un des enjeux est, en outre, de saisir clairement les facteurs psychosociaux qui participent à l'élaboration de ces représentations.

.....



**ARC 1
SANTÉ**

**Livret des thèses
2011 - 2012 - 2013**

Publication : automne 2014

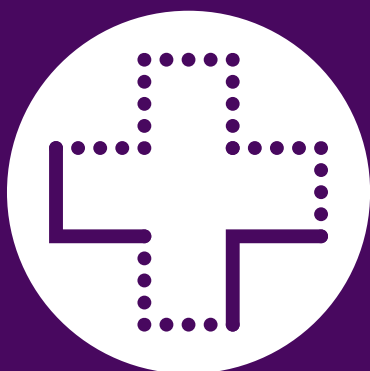
Graphisme : Graphéine.com

Mise en page : Marina Glavanovic

Email : agnes.delebasse-nabet@ibcp.fr

Crédits photographiques : © Sanofi Pasteur

.....



NOUS CONTACTER

ARC 1 - SANTÉ

Institut de Biologie et Chimie des Protéines – 7, passage du Vercors – 69367 Lyon Cedex 07
Tél. : 04 72 72 26 72 – Email : agnes.delebasse-nabet@ibcp.fr
<http://www.arc1-sante.rhonealpes.fr>