



Normandie Université

UNICAEN
UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

UNIVERSITÉ
LE HAVRE
NORMANDIE

UNIVERSITÉ
DE ROUEN

497
NBISE

Caen

- [Evaluation des effets des anodes sacrificielles en aluminium en milieu marin : répartition et transfert dans les différents compartiments \(eau, sédiment, biote\) et évaluation des effets biologiques.](#)
- [Les spermatogonies souches chez un Elasmobranchie : caractérisation moléculaire et cellulaire de la niche adulte et développement de la transplantaion pour une approche fonctionnelle et de conservation.](#)
- [Intégration de données environnementales dans l'évaluation des stocks d'espèces à durée de vie courte : application aux stocks de Céphalopodes.](#)
- [Exposition professionnelle à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire à partir de la cohorte AGRICAN et du consortium AGRICOH.](#)
- [Evaluation préclinique du potentiel thérapeutique d'un nouvel inhibiteur pharmacologique de Mcl-1, le Pyridoclast, pour le traitement des cancers de l'ovaire.](#)
- [Analyse contextuelle des inégalités sociales et territoriales de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France.](#)
- [Exploration des réseaux cérébraux sous-tendant la plasticité de la fonction d'équilibration dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile.](#)
- [Impact d'un programme d'Activité Physique adaptée chez des patientes atteintes d'AnoREXie Mentale \(APAREXIM\)](#)
- [La D-sérine: un maillon central de la physiopathologie amyloïde.](#)
- [Emotion et prise de décision chez le seiche.](#)
- [Etude des facteurs d'opportunisme chez Staphylococcus lugdunensis.](#)
- [Mécanismes physiopathologiques liant dépression et maladie d'Alzheimer : liens entre symptômes dépressifs et marqueurs biologiques sanguins et cérébraux dans le vieillissement.](#)
- [Rôle des macrophages périvasculaires dans la physiopathologie de la sclérose en plaques.](#)
- [Etude préclinique multimodale des déficiences cognitives et émotionnelles chroniques après accident ischémique transitoire.](#)
- [Etude comparative des rôles et des mécanismes d'action des oestrogènes dans les fonctions testiculaires.](#)
- [Incidence de l'hypoxie sur le fonctionnement de la voie suppressive de tumeur RASSF1A/Hippo et l'adaptation des cellules tumorales bronchiques à leur microenvironnement.](#)
- [Caractérisation et explicitation des modifications des signatures ionomiques des végétaux induites par différentes contraintes abiotiques.](#)
- [Effets de voisinage d'une irradiation par des ions carbonés de cellules de chondrosarcomes cultivées en 3D.](#)

Rouen

- [Etude de l'effet anti-biofilm des peptides natriurétiques sur des souches cliniques de Pseudomonas aeruginosa et validation in vivo. Recherche du meilleur candidat peptide.](#)
- [Développement de la Phagothérapie pour lutter contre la Bactériose de la Laitue.](#)
- [Mécanisme d'installation d'espèces végétales exotiques envahissantes ; effets sur les communautés végétales et fongiques en place et sur le fonctionnement du sol.](#)
- [Dissémination spatio-temporelle de l'antibiorésistance dans un hydrosystème de surface anthropisé \(Orge, Seine\).](#)
- [Evaluation préclinique d'une nouvelle approche du traitement de la décompensation aigue de l'insuffisance cardiaque basée sur les modifications des processus d'O-GlcNAcylation.](#)
- [Anomalies de l'adaptation cardiovasculaire de la polykystose rénale autosomique dominante : analyse du rôle de l'endothélium et impact thérapeutique d'un agoniste dopaminergique.](#)
- [Le récepteur P2X7 : une nouvelle cible dans les pathologies inflammatoires et dans l'immunité anti-tumorale](#)
- [Etude des mécanismes neurodéveloppementaux contribuant au comportement hyperactif chez la souris déficiente en Sélénoprotéine T- implications pour l'étiologie du TDAH.](#)
- [Contribution à la caractérisation du récepteur de l'ODN, un neuropeptide clé dans la régulation centrale du métabolisme énergétique et de la protection du SNC face aux stress oxydatif.](#)
- [Etude du rôle de la SELENOT dans le contrôle hypothalamique de l'homéostasie énergétique](#)
- [Imagerie des glycomolécules pariétale par Click-Chemistry.](#)
- [Emergences et adaptation de souches E. coli multi-résistantes aux antibiotiques en Normandie.](#)

Caen/Rouen

- [Passage transcutané de phtalates présents dans les gants à usage professionnel et effet toxique sur le système vasculaire : approche in vitro](#)
- [Interactions bactériophages-bactéries au sein des communautés microbiennes des aliments fermentés](#)
- [Axe Placenta-Cerveau : Conséquences neurologiques et fonctionnelles d'une dysfonction placentaire du PLGF sur la corticogénèse des oligodendrocytes et des interneurons GABA dans un contexte d'alcoolisation in utero.](#)
- [Intérêt des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique \(CAR-T cells\) et des exosomes qui en dérivent dans le traitement des glioblastomes.](#)
- [Modifier l'équilibre redox des cellules tumorales pour augmenter ou restaurer leur sensibilité aux chimio-et radiothérapies.](#)

En attente d'avis de Normandie Université

- [Thérapie cellulaire et acellulaire du cartilage chez le cheval vial'utilisation de cellules souches mésenchymateuses ou de leurs exosomes. EXOSTEM.](#)
- [Imagerie fonctionnelle au repos et connectivité intrinsèque dans la schizophrénie résistante au traitement](#)

Unité de recherche	UMR BOREA ‘Biologie des Organismes et Ecosystèmes Aquatiques’
Sujet de thèse	Les spermatogonies souches chez un Elasmobranch : caractérisation moléculaire et cellulaire de la niche adulte et développement de la transplantation pour une approche fonctionnelle et de conservation
Pascal SOURDAINE Pascal.sourdaine@unicaen.fr Tél. : 02 31 56 56 87	

<p>L'étude des cellules souches germinales est à l'origine de concepts importants qui dépassent le cadre des gamétogenèses car applicables à toute cellule souche adulte : le concept de la niche (i.e. le microenvironnement) et la plasticité des cellules souches¹. L'objectif principal de cette thèse est de poursuivre la caractérisation des spermatogonies souches (SSCs) chez la roussette. Chez cet Elasmobranch, l'anatomie testiculaire permet un accès aisé à la niche et aux différentes générations de spermatogonies qui ont été caractérisées au niveau cellulaire², moléculaire^{3,4} et in vitro⁵. De plus, l'analyse phylogénétique de gènes confirme l'intérêt de la roussette 3/10 pour les approches évolutives⁶. Initiée dans la thèse de Gribouval, la caractérisation moléculaire et évolutive de la chimiokine SDF1 et de son récepteur CXCR4 sera poursuivie compte tenu de l'importance de ce couple dans le maintien des SSCs dans la niche et dans leur prolifération in vitro^{7,8}. Notre accès récent au génome de la roussette a permis d'identifier <i>nanos2</i>, un marqueur de cellule souche germinale chez des poissons téléostéens donc un excellent candidat à caractériser⁹. L'approche fonctionnelle de SDF1/CXCR4 sur la prolifération et migration in vitro des spermatogonies se fera par l'utilisation d'un antagoniste de CXCR4, voire par une approche CRISPR Cas-9 en développement au sein de l'équipe et également envisagée pour Nanos 2. L'étude ciblée de ces protéines permettra d'assurer la valorisation nécessaire de la thèse. Par ailleurs, une analyse de la zone germinative par imagerie MALDI a révélé un marqueur inédit de la niche des SSCs qui sera aussi exploré. Enfin, la transplantation de spermatogonies à des embryons receveurs est un test fonctionnel de cellule souche qui reste à optimiser. Cette approche reste un défi car ce serait la première transplantation de SSCs chez un Elasmobranch et aussi une méthode de conservation d'un patrimoine génétique applicable aux espèces en danger d'extinction¹⁰.</p>	<p>The study of germinal stem cells is at the origin of important concepts that go beyond gametogenesis and that are applicable to any adult stem cell: the concept of the niche (i.e. the microenvironment) and the plasticity of stem cells¹. The main objective of this thesis is to continue the characterization of spermatogonial stem cells (SSCs) in the dogfish. In this Elasmobranch, testicular anatomy provides easy access to the niche and to the different generations of spermatogonia that have been characterized at the cellular², molecular^{3,4} and in vitro⁵ levels. Moreover, the phylogenetic analysis of genes confirms the interest of the dogfish for evolutionary approaches⁶. Initiated during the Gribouval's PhD, the molecular and evolutionary characterization of the chemokine SDF1 and its receptor CXCR4 will be continued given the importance of this couple in maintaining the SSCs in the niche and in their in vitro proliferation^{7,8}. Our recent access to the genome of the dogfish allowed us to identify <i>nanos2</i>, a germ cell marker in teleost fish therefore an excellent candidate to characterize⁹. The functional approach of SDF1/CXCR4 on in vitro proliferation and migration of spermatogonia will be done through the use of a CXCR4 antagonist, or even a CRISPR Cas-9 approach being developed in our team and which will also be used for Nanos 2. The study of these specific factors will ensure the necessary valorization of the thesis. In addition, an analysis of the germinative zone by MALDI imagery revealed a new marker of the SSCs niche which will also be explored. Finally, the transplantation of spermatogonia to recipient embryos is a stem cell functional test that remains to be optimized. This approach remains a challenge because it would be 4/10 the first transplantation of SSCs in an Elasmobranch and also a method of genome preservation applicable to endangered species¹⁰.</p>
<p>Le(la) candidat(e) sélectionné(e) devra avoir de solides connaissances en biologie cellulaire, biologie moléculaire, biologie de la Reproduction et du Développement. Le(la) candidat(e) devra connaître les techniques de base en biologie moléculaire (PCR, hybridation in situ...), cellulaires (cultures primaires, immuno-histo/cytologie ...) et sera amené à utiliser des banques génomiques, transcriptomiques et protéomiques (analyses phylogénétiques...). Il/elle devra montrer un intérêt certain pour les organismes marins</p>	<p>The successful candidate will have a strong background in cellular, molecular, reproductive and developmental biology. The applicant should know the basic molecular and cell biology techniques (PCR, in situ hybridization, primary cell culture, immune-histo/cytology...) and will use genomic, transcriptomic and proteomic databases (phylogenetic studies...). He/she have to show a strong interest for marine organisms.</p>

Unité de recherche	UMR BOREA 'Biologie des Organismes et Ecosystèmes Aquatiques'
Sujet de thèse	Evaluation des effets des anodes sacrificielles en aluminium en milieu marin : répartition et transfert dans les différents compartiments (eau, sédiment, biote) et évaluation des effets biologiques
Antoine SERPENTINI antoine.serpentini@unicaen.fr Tél : 02.31.56.56.80	

<p>Aujourd'hui, un quart de la production annuelle mondiale d'acier (~150 millions de tonnes/an) est détruit par la corrosion. La technique la plus répandue pour lutter contre cette corrosion consiste en l'utilisation d'anodes sacrificielles. Les anodes en aluminium (93,2% minimum) sont largement utilisées pour protéger les structures exposées à l'eau de mer. Parmi elles figurent les éoliennes offshores dont 6500 vont être installées en mer du Nord d'ici 2020 (75 au large de Courseulles-sur-Mer). L'oxydation de l'anode entraîne une diffusion d'éléments métalliques dans le milieu. La biodisponibilité et la toxicité de l'aluminium dans les différents compartiments de l'environnement dépendent de sa spéciation chimique. Sa concentration dans l'eau de mer sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC) est estimée à 6 ngL-1 (DCE, 2008/56/CE). Cependant, cette référence est basée sur l'utilisation des sels d'aluminium mais non la source elle-même (l'anode). L'objectif de ces travaux sera d'étudier les effets de la dissolution des anodes sacrificielles en aluminium sur les organismes marins de différents niveaux trophiques. Les travaux seront basés sur des essais menés en laboratoire grâce à un pilote expérimental (mésocosme) permettant de contrôler la dissolution des anodes. Les tests d'exposition in-vitro et in-vivo des organismes marins (huître et/ou moule, ormeau et algues) seront menés (contamination chronique et aiguë) pour estimer la bioaccumulation des espèces exposées et évaluer la toxicité potentielle des eaux contaminées. L'évaluation des effets chez les mollusques sera centrée sur les mécanismes moléculaires et cellulaires associées à la défense des organismes (immunotoxicité) ainsi que sur les perturbations de fonctions physiologiques clés telles que la reproduction, le développement embryo-larvaire et la métamorphose. Les résultats d'exposition de producteurs primaires (micro- et macroalgues) permettront de déterminer un seuil de toxicité pour ces compartiments.</p>	<p>. Corrosion is estimated to destroy one-quarter (about 150 million tons per year) of the world's annual steel production. Various corrosion protection techniques exist, the most common being the use of sacrificial anodes. Aluminum anodes (93.2% min) are widely used in harbour and offshore environments. By 2020, 6500 offshore wind turbines will be installed in the North Sea, 75 of them off Courseulles-sur-Mer. The oxidation of anodes results in a diffusion of metallic elements into the medium. The bioavailability and toxicity of aluminum in the various compartments of the environment depend on its chemical speciation. Its concentration in seawater without predicted environmental effects (PNEC) was estimated to be 6 ngL-1 (Water Framework Directive, 2008/56 / EC). However, this reference is based on the use of aluminum salts but not the source itself (the anode). The objective of the PhD thesis will be to study the effects of the dissolution of sacrificial anode made of aluminum on marine organisms of different trophic levels. The work will be based on laboratory tests using an experimental pilot (mesocosm) to control the dissolution of anodes. In vitro and in vivo exposure tests (chronic and acute contaminations) will be performed on marine species (oyster and/or mussel, abalone and algae) to estimate the potential accumulation of the exposed species and to evaluate the toxicity of contaminated water. The assessment of effects on molluscs will focus on the molecular and cellular mechanisms associated with the defense of organisms (immunotoxicity) as well as perturbations of key physiological functions such as reproduction, embryo-larval development and metamorphosis. An exposure of species in natural environment by the caging method is also envisaged. The exposure results of primary producers (micro- and macroalgae) will make it possible to determine a threshold of toxicity for these compartments.</p>
<p>Le/la candidat(e) devra être titulaire d'un Master 2R en Sciences biologiques et posséder des connaissances en biologie marine et écologie (y compris en traitement des données). De plus, des compétences en écotoxicologie seront grandement appréciées. Il/elle devra pouvoir mener des travaux aussi bien en laboratoire (biochimie, biologie cellulaire, analyses chimiques...) qu'in situ (échantillonnages et suivis des paramètres de l'environnement). Le/la candidat(e) devra être capable de communiquer en anglais.</p>	<p>The applicant should have a Master Degree in Biological Sciences with knowledge in marine biology and ecology (including data treatment). Skills in ecotoxicology will be greatly appreciated. He/she will have to perform studies in laboratory (biochemistry, cell biology, chemical analyses...) and in situ (samplings, monitoring of environmental parameters). The applicant should be able to communicate in English</p>

Unité de recherche	UMR BOREA 'Biologie des Organismes et Ecosystèmes Aquatiques'
Sujet de thèse	Intégration de données environnementales dans l'évaluation des stocks d'espèces à durée de vie courte : application aux stocks de Céphalopodes.
ROBIN Jean-Paul jean-paul.robin@unicaen.fr Tél. : 02 31 56 53 95	

<p>Les espèces ayant un cycle de vie d'un ou deux ans sont renouvelées si vite que la taille du stock pêché dépend fortement du recrutement annuel. Le recrutement d'espèces à vie courte comme les Céphalopodes semble rarement lié à la taille du stock adulte, mais dépend plutôt des conditions de milieu. L'objectif de la thèse est de proposer une manière standardisée de définir les prédicteurs environnementaux du recrutement, d'intégrer ces prédicteurs dans les modèles de dynamique des populations et, si possible, de proposer des stratégies de gestion adaptées à la forte variabilité de ces ressources. En particulier, le but est de développer des approches pour l'évaluation avant-saison ou en début de saison et d'explorer les conséquences de leur utilisation sur les procédures de gestion. L'exploration de bases de données environnementales nouvellement disponibles (NOAA, DATRAS) pour la prédiction du recrutement des Céphalopodes sera effectuée dans une série d'études de cas avec des outils de data-mining prédictifs (GAMs). L'approche standardisée aidera à mieux comprendre la réponse des espèces à vie courte aux changements environnementaux. L'intégration des variations du milieu dans l'évaluation des stocks est jusqu'à présent rare et développée avec des outils hétérogènes. L'approche standardisée aidera à adapter les points de référence concernant l'exploitation à l'abondance de la cohorte et à démêler les composantes de la dynamique influencée par la variation de l'habitat (capacité biotique, taux de croissance, forme de la courbe de croissance). Les résultats seront présentés aux parties prenantes aux gestionnaires et préciseront les conditions d'une exploitation durable de ces ressources. Le travail comprendra plusieurs études de cas de pêcheries de Céphalopodes depuis les calmars d'Ecosse, jusqu'aux poulpes d'Afrique de l'Ouest en accord avec les partenaires et d'autres stocks pourront être inclus via le groupe de travail du CIEM sur les céphalopodes (WGCEPH) ou l'atelier de la FAO sur «les effets de la variabilité climatique sur la dynamique des populations d'espèces à vie courte».</p>	<p>Species with an annual or bi-annual life cycle are renewed so quickly that the size of fished stock is highly dependent on the annual recruitment. Recruitment of short-lived species like cephalopods seldom seems to be related to adult stock size but rather depends on environmental conditions. The objective of the thesis would be to propose a standardized way to define environmental predictors of recruitment, to integrate such predictors into population dynamics models and, where feasible, to propose management strategies adapted to the inherent variability of these resources. In particular, the aim is to develop approaches for pre-season or early in-season assessment and to explore the consequences of their use on management procedures. The analysis of newly available environmental data sets (NOAA, DATRAS) and their exploration for relationship with Cephalopod recruitment in a series of case studies will be carried out with predictive data-mining tools (GAMs). The standardized approach will help to better understand the response of short-lived species to environmental change. The integration of environmental variation in stock assessment tools is until now scarce and developed with heterogeneous tools. The standardized approach will help to adapt exploitation reference points to cohort strength and to disentangle the components of the dynamic influenced by habitat variation (i.e. carrying capacity, rate of growth, shape of growth curve). Results will be presented to stakeholders and managers and will improve the definition of sustainable exploitation of these resources. The work will involve several case studies of cephalopod fisheries from squid in Scottish waters to octopuses on the West African coast in line with co-operation with partners. Opportunities will arise to extend the approaches developed to other stocks via the ICES Working Group on cephalopods (WGCEPH) and the FAO workshop on "the effects of climate variability on the population dynamics of short-lived species."</p>
<p>Master en Sciences de la Mer (ou Ecologie Marine / Océanologie / Environnement Marin / Halieutique). Compétences en dynamique de populations et/ou en analyse de données et méthodes statistiques (maîtrise du logiciel R souhaitée). Alternativement, un candidat ayant un profil de statisticien/modélisateur simplement motivé par l'écologie marine pourra aussi être examiné.</p>	<p>Master in Marine Sciences (or Marine Ecology / Oceanology / Marine Environment / Fisheries Science). Skills or experience in population dynamics and/or data analysis and statistical tools (knowledge of the R software is desired). Alternatively a candidate with a background in statistics/modeling and just motivated by marine ecology can also be considered.</p>

Unité de recherche	Centre F Baclesse U1086 ANTICIPE Axe Cancers & Préventions
Sujet de thèse	Exposition professionnelle à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l’ovaire à partir de la cohorte AGRICAN et du consortium AGRICOH.
LEBAILLY Pierre p.lebailly@baclesse.unicancer.fr Tél. : 02.31.45.51.23	

<p>L'étiologie des cancers faisant l'objet de la thèse est mal connue alors que les cancers de la prostate et du sein sont les premiers en termes d'incidence en France et que le cancer de l'ovaire est moins fréquent mais de pronostic beaucoup plus sombre. L'agriculture concerne, en France, plus d'un million de personnes. Elles sont exposées à de multiples nuisances, peu étudiées pour certaines (mycotoxines, gaz d'échappement, antiparasitaires internes et externes...). Les pesticides ont fait l'objet de plus d'études mais avec une puissance statistique limitée ou/et des limites importantes dans l'estimation des expositions. La France est le 5^{ème} pays utilisateur au Monde et le premier en Europe. Le cancer de la prostate est retrouvé en excès chez les agriculteurs sans qu'aucun pesticide n'ait été associé de façon constante à sa survenue. Le cancer du sein a été très peu étudié chez les agricultrices. Une étude a montré un lien entre le cancer de l'ovaire et l'usage d'atrazine, particulièrement utilisée dans notre région par le passé. Ce projet de thèse reposera sur l'analyse des données de la cohorte AGRICAN. Cette cohorte a inclus 181842 affiliés à la MSA. Plus de 15000 cancers incidents ont été identifiés (3212 cancers de la prostate, 1429 cancers du sein et 207 cancers ovariens). La thèse aura pour objectifs (1) d'identifier les activités et tâches agricoles associées aux cancers du sein et de l'ovaire ; (2) d'estimer les expositions à 5 familles chimiques de pesticides (60 molécules différentes dont le glyphosate) grâce à la matrice PESTIMAT ; (3) d'étudier leur lien avec les 3/8 cancers de la prostate au sein d'AGRICAN et de 2 autres grandes cohortes du consortium AGRICOH (en collaboration avec le CIRC et le NCI) et le lien entre triazines et cancers de l'ovaire au sein de la cohorte AGRICAN ; (4) de réaliser une étude cas-témoins nichée pilote sur les cancers de la prostate et du sein associant recueil de prélèvements biologiques et données cliniques détaillées.</p>	<p>The etiology of cancers being the object of the thesis is badly known while cancers of prostate and the breast are the first ones in terms of incidence in France and while the cancer of the ovary is less frequent but of poor prognosis. Farming concerns, in France, more than 1 million people. They are exposed to multiple hazards, poorly studied for some (mycotoxins, diesel exhaust, antiparasitic...). Pesticides have been more studied but with a limited statistical power or / and important limits in the estimation of exposures. France is the 5th user country in the World and the first one in Europe. Prostate cancer is found in excess among farmers without any pesticide consistently associated with it. Breast cancer was little studied among farmers. A study showed a link between ovarian cancer and the use of atrazine, particularly used in Normandy in the past. This project of thesis will rely on the data analysis of the cohort AGRICAN. This cohort included 181842 members in the MSA. More than 15000 incident cancers were already identified (3212 prostate cancers, 1429 breast cancers and 207 ovarian cancers). The thesis will have 4 objectives (1) to identify the activities and the agricultural tasks associated with cancers of breast and the ovary ; (2) to estimate the exposures to 5 chemical families of pesticides (60 different molecules including glyphosate) thanks to the matrix PESTIMAT ; (3) to study their link with prostate cancers within AGRICAN and within 2 other big cohorts of the consortium AGRICOH (in association with the IARC and the NCI) and the link between triazines use and cancers of the ovary within the cohort AGRICAN ; (4) to realize a nested case-controls on cancers of prostate and the breast with collection of biological samples and detailed clinical data</p>
<p>Le candidat devra être issu d'un Master en Santé Publique avec une expérience souhaitée en épidémiologie analytique. Il devra maîtriser un logiciel d'analyses statistiques de type STATA ou SAS et, plus particulièrement, au moins un des modèles de régression type Cox ou Poisson. Une expérience dans le domaine des cancers serait un avantage.</p>	<p>The candidate will have to been trained with a Master's degree in Public Health with valuable skills in analytical epidemiology. He(she) will have to know a software for statistical analyses like Stata or SAS and, more particularly, and have to been trained with at least one of the regression models like Cox or Poisson. Some experience in the field of cancers would be an advantage</p>

Unité de recherche	Centre F Baclesse U1086 ANTICIPE Axe Cancers & Préventions
Sujet de thèse	Analyse contextuelle des inégalités sociales et territoriales de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France
LAUNOY Guy Guy.launoy@unicaen.fr Tél 02 31 45 86 01	

<p>Les pays de l'Union Européenne ont fait de la réduction des inégalités sociales en santé une priorité politique, notamment dans le domaine des cancers. Concernant le programme du dépistage organisé du cancer du sein, établi autour de la réalisation d'une mammographie dans un cabinet de radiologie agréé, il existe une double inégalité : inégalité sociale et inégalité territoriale, les populations les plus éloignées des cabinets de radiologie participant moins fréquemment. Si l'intérêt potentiel du mammobile (sénographe embarqué dans un camion mobile itinérant dans des communes enclavées) a été suggéré dans certaines études, sa pertinence dépend de très nombreuses particularités locales (contextuelles) : caractéristiques sociodémographiques, proportion de communes rurales, densité de population, caractéristiques géographiques, offre de soins, Les travaux de la thèse ont pour objectif de qualifier et de quantifier les inégalités sociales et territoriales de participation de femmes invitées au dépistage organisé du cancer du sein à partir des données réelles de dépistage de plus de 300.000 femmes dans une quarantaine de départements volontaires français et d'analyser leurs interactions avec les caractéristiques contextuelles des départements. 3/9 Dans le cadre de l'étude SISTER, notre équipe a constitué un réseau de 40 structures départementales de dépistage volontaires couvrant 43 départements français (métropolitains et outre-marins) pour lequel nous disposons de l'ensemble des données individuelles de participation au dépistage (autorisation CNIL DR 2017-379) . L'enclavement géographique et le niveau de défavorisation socioéconomique du lieu de vie seront appréciés à un niveau infra-communal (IRIS – Îlot Regroupé pour l'Information Statistique) grâce aux outils géomatiques développés par la plateforme et validés dans des études antérieures. La largesse des effectifs de l'échantillon et la diversité des départements inclus permettra de modéliser la variation de ces inégalités sociales et territoriales en fonction de divers éléments de contexte (milieu urbain, milieu rural, milieu montagneux, milieu côtier, densité des radiologues, offre de soins, développement économique). Une attention particulière sera dédiée aux départements montagneux, aux départements outre-marins et aux départements franciliens</p>	<p>European Union has made the reduction of social inequalities in health a political priority, especially in the field of cancer. Regarding the organized breast cancer screening program, based on the realization of a mammogram in an accredited radiology practice, there is a dual inequality : social inequality and territorial inequality, with the populations furthest away from the radiology practices participating less frequently. If the potential interest of the mammobile (mammograph embedded in a moving mobile truck) has been suggested in some studies, its relevance depends on many local (contextual) particularities: socio-demographic characteristics, proportion of rural communes, population density , geographical features, health care offer, .The aim of the work of the thesis is to qualify and quantify the social and territorial inequalities in the participation of women invited to organized breast cancer screening based on the actual screening data of more than 300,000 women in some forty French voluntary departments, and to analyze their interactions with the contextual characteristics of the departments. As part of the SISTER study, our team has established a network of 40 voluntary testing departmental structures covering 43 French departments (metropolitan and overseas) for which we have all the individual data of participation in screening (authorization CNIL DR 2017-379). The geographical isolation and the level of socio-economic deprivation of the place of life will be appreciated at a sub-municipal level (IRIS – Grouped Îlot for the Statistical Information) thanks to the geomatic tools developed by the platform and validated in previous studies. Sample size and diversity of the departments included will make it possible to model the variation of these social and territorial inequalities according to various elements of context (urban environment, rural environment, mountainous environment, coastal environment, density of radiologists, supply of care , economic development). Special attention will be devoted to mountain departments, overseas departments and departments in the Paris region.</p>
<p>Master en Santé Publique ou équivalent. Maîtrise de l'analyse statistique inférentielle en santé. Maîtrise des Systèmes d'Informations Géographiques. Expérience souhaitée dans le domaine de la recherche en santé publique. Expérience souhaitée dans le domaine de la communication scientifique Maîtrise de l'anglais écrit scientifique</p>	<p>Master in Public Health or equivalent. Mastery of inferential statistical analysis in health. Mastery of Geographic Information Systems. Desired experience in the field of public health research. Desired experience in the field of scientific communication Mastery of English Scientific Writing</p>

Unité de recherche	Centre F Baclesse U1086 ANTICIPE Axe Cancers & Préventions
Sujet de thèse	Evaluation préclinique du potentiel thérapeutique d'un nouvel inhibiteur pharmacologique de Mcl-1, le Pyridoclax, pour le traitement des cancers de l'ovaire.
POULAIN Laurent l.poulain@baclesse.unicancer.fr Tel : 02 31 45 52 05	

<p>La surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 est fréquemment retrouvée dans les cancers et provoque une forte résistance aux signaux inducteurs de mort cellulaire. Ces altérations fragilisent cependant les cellules tumorales puisque l'inhibition de l'expression ou de l'activité de ces protéines protectrices, qui reste sans effet sur les cellules normales, suffit souvent à induire la mort des cellules cancéreuses. Leur inhibition représente donc une réelle opportunité thérapeutique. Dans les cancers ovariens, nous avons démontré l'importance des protéines anti-apoptotiques Bcl-Xl et Mcl-1 dans la résistance à la mort cellulaire. Leur inhibition concomitante induit une apoptose massive des cellules cancéreuses, et l'inhibition de l'une d'entre elle seulement suffit parfois. Plusieurs molécules dites « BH3-mimétiques » (qui miment le domaine BH3 des protéines pro-apoptotiques) sont en cours de développement. Toutefois, si l'inhibition de Bcl-Xl et de Bcl-2 semble accessible en clinique (Navitoclax, Venclaxta), les molécules disponibles pour inhiber Mcl-1 restent très peu actives sur les tumeurs solides. Les travaux réalisés en collaboration avec le CERMN nous ont permis de démontrer l'intérêt d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de Mcl-1, les oligopyridines, dont le lead est le Pyridoclax (Gloaguen et al. J Med Chem 2015, EU Patent 2014). L'objectif de ce projet concerne l'évaluation préclinique de l'efficacité du Pyridoclax (ou de ses dérivés) in vivo et la recherche de facteurs prédictifs de la réponse à cette molécule sur des modèles plus proches de la réalité clinique, tels que les explants tumoraux exposés ex vivo, les organoïdes de tumeurs ovariennes ou encore les « Patient-Derived xenografts » (PDX) en cours de mise en place. Ce projet comportera des aspects cellulaires et moléculaires comme des aspects concernant l'étude longitudinale de l'effet du Pyridoclax, par des méthodes d'imagerie in vivo (Bioluminescence et Mtep) notamment.</p>	<p>Bcl-2 family anti-apoptotic proteins are frequently upregulated in cancers and confer resistance to death signals. However, these alterations make the tumor cells vulnerable since inhibition of the expression or activity of those protective proteins is sufficient to induce cancer cell death, without affecting normal cells. Therefore their inhibition represents a real therapeutic opportunity. In ovarian cancer, we previously demonstrated the crucial role of Bcl-Xl and Mcl-1 in cell death resistance. Their concomitant inhibitions lead to massive 4/15 apoptosis and, in some cases, inhibition of only one of \squaremi Ris sufficient to induce apoptotic cell death. A number of molecules named "BH3-mimetics" that mimic the BH3 domain of pro-apoptotic proteins are currently at various stages of development. Nevertheless, if clinically relevant pharmacologic inhibition of Bcl-Xl and Bcl-2 is accessible through Navitoclax and Venclaxta, the Mcl-1 inhibitor molecules that are available display low antitumor activity on solid tumors. In collaboration with the CERMN, we demonstrated the interest of a new family of Mcl-1 inhibitors, oligopyridines, and its lead named Pyridoclax (Gloaguen et al., J Med Chem 2015, EU Patent 2014). This project aims to achieve preclinical evaluation of Pyridoclax (or its derivatives) in vivo and identify predictive response factors to this molecule on cancer models closer to clinical reality, such as tumor explants ex vivo, organoids from ovarian tumors or "Patient Derived Xenograft" (PDX), currently under implementation. During this project, effects of Pyridoclax on cellular and molecular aspects will be investigated and on a longitudinal study using in vivo imaging as well (bioluminescence and Mtep).</p>
<p>Le candidat devra être titulaire d'un master en Biologie Cellulaire et Moléculaire ou de Cancérologie. Il devra maîtriser les bases de la biologie cellulaire oncologique. Il devra être capable de prendre très rapidement en main les techniques de culture cellulaire, de mise en évidence de l'apoptose et d'étude de l'expression génique. La manipulation préalable d'ARN interférents et une expérience en expérimentation animale seraient également appréciées. Le candidat devra présenter une aptitude au travail en équipe, et s'intégrer dans le cadre d'un projet faisant appel à diverses collaborations multidisciplinaires (chimie, modélisation moléculaire, imagerie préclinique...).</p>	<p>The candidate should be holder of a master in Cellular and Molecular Biology or Oncology. He or she will have to control basic knowledge in oncological cellular biology. He or she should be able to quickly master cell culture, apoptosis and gene expression studies. Previous experience in the field of siRNA and of animal experimentation would be appreciated. The candidate should present an aptitude to team work in the context of a multidisciplinary collaborative work (chemistry, molecular modelling and preclinical imaging...).</p>

Unité de recherche	U1075 COMETE –mobilités : Vieillesse, pathologies, santé ’
Sujet de thèse	La D-sérine : un maillon central de la physiopathologie amyloïde
FRERET Thomas & BILLARD Jean-Marie thomas.freret@unicaen.fr / jean-marie.billard@inserm.fr Tél. : 02 31 56 68 77 / 02 31 56 68 76	

<p>Les oligomères solubles du peptide β – amyloïde (Aβo) jouent un rôle déterminant dans les processus physiopathologiques précoces de la Maladie d’Alzheimer (MA), principalement en dérégulant l’activation du récepteur N – méthyl – D – Aspartate (Rnmda) au glutamate. Cette activation est dépendante de la fixation sur le récepteur du co agoniste D – sérine synthétisé par la sérine racémase (SR). Si l’expression de SR et les taux de D – sérine apparaissent augmentés dans les cerveaux de patients Alzheimer ou les modèles animaux de la maladie, l’impact réel du co – agoniste dans les atteintes structurales, fonctionnelles et cognitives induites par l’accroissement de Aβo reste ignoré. Le rôle de la D – sérine dans la MA sera évalué grâce à un nouveau modèle murin que nous avons généré en croisant des souris SR - / - avec le modèle 5Xfad sur – exprimant Aβo. Une étude longitudinale en IRM couplée à une approche comportementale et électro physiologique des souris 5Xfad/SR - / - précisera donc le rôle effectif du co-agoniste dans l’installation et la progression des atteintes structurales, fonctionnelles et cognitives dans un contexte d’amyloïdogenèse exacerbée. A terme, ce programme vise à établir la D – sérine comme nouveau biomarqueur prédictif de l’entrée dans la MA, à déterminer son rôle dans l’initiation de la maladie et à démontrer la pertinence de nouvelles cibles thérapeutiques innovantes liées au métabolisme de ce co-agoniste. Des travaux préliminaires montrent que l’atteinte de la plasticité fonctionnelle dans les réseaux neuronaux de l’hippocampe des souris 5Xfad serait effectivement prévenue chez les animaux 5Xfad/SR - / - suggérant un maintien des fonctions mnésiques qui lui sont associées. Parallèlement, les premières observations en IRM font apparaître à âge équivalent, un plus faible élargissement ventriculaire chez les souris 5Xfad/SR - / - suggérant que l’atteinte neuronale induite par Aβo est limitée en l’absence de D – sérine.</p>	<p>Compelling evidence indicates that NMDA receptors (NMDAR) are central to the pathogenic effects of the oligomers of β – amyloïde peptide (Aβo) in Alzheimer’s Disease (AD). Yet, NMDAR activation requires the amino acid D – serine synthesized by serine racemase (SR), which contributes to neurodegenerative diseases but its role in AD remains almost unexplored. However, cerebral SR expression is increased in AD and 3 / 7 Aβo neurotoxicity is reduced in the brain of SR - / - mice. We therefore aim to determine the role of D – serine in alterations driven by Aβo from synapse structure and functions, brain metabolism to cognitive abilities and whether changes in D – serine levels could be viewed as an early prognostic biomarker in AD pathology. This role will be examined in a transgenic animal we have now specifically generated for this purpose, through a cross – breeding of SR - / - mice with the five times familial AD (5Xfad). This model therefore appears as a new attractive tool to delineate the involvement of D – serine in the progression of structural, functional and cognitive abnormalities within an increased amyloidogenic environment. Ultimately, this program aims at establishing D – serine as a new predictive biomarker of AD entry, to determine its role in initiating the disease and to demonstrate the relevance of novel therapeutic targets related to the metabolism of this disease. Preliminary data suggest that the impairment of functional plasticity in neuronal networks of the hippocampal of 5Xfad mice could effectively be prevented in 5Xfad/SR - / - animals. . At the same time, the first observations in MRI revealed a smaller ventricular enlargement in those mice suggesting that Aβ – induced neuronal damage is limited in the absence of D – serine.</p>
<p>Le candidat devra posséder des compétences en expérimentation animale, notamment dans la conduite de tests comportementaux d’ordre mnésique (modèles d’étude de la mémoire) et la pharmacologie. Une expérience en histologie est également souhaitable (cryomicrotome, histochimie métabolique, immunohistochimie). Une formation en Neurosciences (incluant plus particulièrement la neurobiologie et pharmacologie de la mémoire) est demandée.</p>	<p>The applicant must be competent in animal experimentation, particularly for behavioural mnesic and pharmacological studies. Expertise in histology (cryosection, metabolic histochemistry, immunohistochemistry) is required. The applicants profile should include a training in Neuroscience (a background in the neurophysiological and neuropharmacological bases of learning and memory would be appreciated)</p>

Unité de recherche	U1075 COMETE –mobilités : Vieillesse, pathologies, santé ’
Sujet de thèse	Exploration des réseaux cérébraux sous-tendant la plasticité de la fonction d'équilibration dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile
<p>Leslie DECKER et Nadège ROCHE-LABARBE leslie.decker@unicaen.fr / nadege.roche@unicaen.fr Tél. : 06 70 40 58 44 / 06 49 92 25 68</p>	

<p>Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est un groupe de maladies héréditaires résultant de modifications structurelles du tissu conjonctif. Le type hyper mobile (SEDh) constitue le sous – type le plus fréquemment rencontré (un cas pour 5000), il se manifeste par une hyper mobilité articulaire généralisée, une hyper extensibilité cutanée et des troubles somesthésiques. Ces déficits provoquent d'importants handicaps fonctionnels (troubles du contrôle postural et de la motricité) et des douleurs chroniques. L'information somesthésique, issue des muscles, des articulations et de la peau, joue un rôle déterminant dans le contrôle postural. Chez les individus présentant un déficit sensoriel, on observe l'adoption de stratégies de compensation basées sur la repondération sensorielle, autrement dit une mobilisation accrue des systèmes préservés, afin de moins dépendre du système sensoriel peu fiable. Chez les patients SEDh, l'instabilité posturale pourrait donc résulter de stratégies de compensation. Nous faisons l'hypothèse que cette stratégie génère un contrôle postural peu flexible, moins adaptable aux contraintes environnementales, et plus coûteux cognitivement. Les objectifs du projet sont de montrer que : 1) l'activité du cortex somatosensoriel primaire est modulée par la fiabilité des informations sensorielles et par la charge cognitive lors du contrôle postural, et 2) que le déficit somesthésique lié au SEDh altère cette modulation. 40 patients SEDh et 40 sujets contrôles seront soumis à des paradigmes perturbant les systèmes sensoriels visuels, vestibulaire et proprioceptif. Les performances posturales et cognitives seront évaluées sur le tapis GRAIL (Gait Real – Time Analysis Interactive Lab, Motekforce Link) au sein de la salle immersive du Centre Interdisciplinaire de Réalité Virtuelle (CIREVE) de l'Université de Caen Normandie, et couplées à la mesure de l'activité neuronale des cortex somesthésiques en Spectroscopie proche Infrarouge (NIRS).</p>	<p>The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of hereditary disorders originating from structural alterations of the connective tissue. The hypermobility type (Heds) is the most frequent (1 case out of 5000), and results in multi-joint hypermobility, hyper elastic skin and somatosensory deficits. These generate an important functional handicap (posture and motor impairments) as well as chronic pain. The somatosensory input from muscles, joints and skin, plays a critical role in postural control. In people with sensory deficits, compensation strategies involving sensory reweighting have been reported, that is an increased engagement of preserved sensory systems in order to attenuate the reliance on the unreliable system. In Heds patients, postural instability could result from such compensation strategies. We hypothesize that this strategy renders the postural control less flexible, less adjustable to environmental constraints, and cognitively costlier. This project aims at providing evidence that: 1) the activity of the primary somatosensory cortex is modulated by the reliability of sensory inputs and by the cognitive load during postural control, and 2) that the somatosensory deficit associated with the Heds alters this modulation. 40 Heds patients and 40 controls will undergo paradigms that disturb the visual, vestibular and proprioceptive systems. Balance and cognitive performances will be evaluated using the GRAIL (Gait Real – Time Analysis Interactive Lab, Motekforce Link) treadmill in the immersive room of the Interdisciplinary Virtual Reality Centre (CIREVE) at the University of Caen Normandie, associated with the measure of neuronal activity in the somatosensory cortices using Near InfraRed Spectroscopy (NIRS)</p>
<p>Le candidat doit avoir une formation initiale en Biologie ou en Sciences du Mouvement, avec une spécialisation en Neurosciences cognitives, Neuroimagerie ou Physiologie. Il devra être capable d'exécuter un protocole de recherche interdisciplinaire et multimodal en autonomie, et doit être motivé pour apprendre à maîtriser des outils techniques et informatiques. Il devra également avoir le goût du contact humain et de bonnes capacités d'adaptation. Maîtrise de l'Anglais et du Français obligatoires ainsi que de bonnes compétences rédactionnelles et une importante capacité de travail.</p>	<p>The applicant must have an initial degree in Biology or Movement Science, with training in Cognitive Neuroscience, Neuroimaging or Physiology. He/she will be responsible for the execution of a multidisciplinary research protocol. Must be motivated to learn technical and computer skills. He/she must be comfortable working with human patients and be able to adjust to various situations. Mastery of English and French are required, as well as good writing skills and working capacity.</p>

Unité de recherche	U1075 COMETE –mobilités : Vieillesse, pathologies, santé ’
Sujet de thèse	Impact d’un programme d’Activité Physique adaptée chez des patientes atteintes d’Anorexie Mentale (APAREXIM)
Gauthier Antoine antoine.gauthier@unicaen.fr Tél. : 06 87 83 59 54	

<p>L’anorexie mentale (AM) se caractérise par une privation alimentaire stricte et volontaire sur une longue période, entraînant de graves conséquences physiologiques, physiques et psychosociales. De par sa guérison longue et difficile et un taux de décès élevé (5 à 10%), l’AM représente une des maladies psychiatriques les plus sévères (1, 2). De façon récente, des chercheurs ont développé des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses intégrant un programme d’activité physique adaptée (APA), et visant à réduire de manière plus efficace et durable les symptômes de l’AM et les troubles associés (3, 4). Toutefois, à notre connaissance, les études ayant évalué les effets de ce type de programme sont peu nombreuses et présentent certaines lacunes méthodologiques. L’objectif général de ce projet de thèse vise ainsi à concevoir et conduire un programme d’APA auprès de patientes atteintes d’AM et à en évaluer les effets sur les symptômes de l’AM, ainsi que sur la santé mentale, le sommeil et la condition physique. Cette étude interventionnelle monocentrique et contrôlée sera réalisée en collaboration avec le service de Nutrition Clinique du CHU de Caen. Quarante patientes souffrant d’AM seront réparties de façon aléatoire en 2 groupes. Le groupe expérimental suivra un programme d’APA sur 16 semaines, et le groupe contrôle un programme d’éducation à la santé sur 16 semaines. L’ensemble des participantes 3 / 11 seront soumises à des évaluations par tests et questionnaires en pré – et post – programme et à 3 mois post – programme. Les résultats attendus seront une diminution significative des symptômes spécifiques à l’AM et de l’hyperactivité physique chez le groupe expérimental comparé au groupe contrôle, ainsi qu’une amélioration significative de la condition physique et une amélioration plus importante des aspects psychologiques et de la qualité du sommeil. Une étude préliminaire est déjà en cours auprès d’une cohorte étudiante, afin de vérifier la faisabilité du protocole d’évaluation des aspects psychologiques, du sommeil et de la condition physique. (1) INSERM (2014). Anorexie mentale : Un trouble essentiellement féminin, parfois mortel. (2) American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM – 5). Washington, DC, London, England. (3) Vancampfort, Davy, Johan Vanderlinden, Marc De Hert, et al. (2013). A Systematic Review of Physical Therapy Interventions for Patients with Anorexia and Bulimia Nervosa. Disability & Rehabilitation 36(8) : 628 – 634. (4) Hausenblas, H. A., Cook, B. J., & Chittester, N. I. (2008). Can exercise treat eating disorders ? Exercise and Sport Sciences Reviews, 36(1), 43 47</p> <p>Le candidat devra être issu d’un cursus STAPS mention APAS (i.e. Licence et Master STAPS APA – Santé), afin de présenter les compétences et qualifications nécessaires à la conception et la conduite d’un programme en APA, ainsi qu’une bonne connaissance et maîtrise technique des outils d’évaluation (i.e. tests physiques, passation de questionnaires). La priorité sera donnée au candidat ayant suivi un parcours Recherche, et ayant déjà investi cette thématique dans le cadre de son mémoire de Master 2. De bonnes connaissances en lien avec les TCA, ainsi qu’une bonne maîtrise de l’anglais sont fortement souhaitées</p>	<p>Anorexia Nervosa (AN) is characterized by a voluntary food restriction over a long period, involving serious physiological, physical and psychosocial consequences. Because of its long and difficult recovery and an important mortality rate (5 – 10%), AN is one of the most severe psychiatric disorder (1, 2). Recently, researchers developed non – medication alternatives for AN treatment, integrating Adapted Physical Activity (APA) program, in order to reduce more efficiently symptoms and associated disorders of AN (3, 4). To our knowledge, there are not enough studies assessing effects of APA program, and they have some methodological limitations. The main purpose of this PhD research project is to design and conduct an APA program for anorexic patients, and to assess its effects on specific symptoms of AN, as well as on mental health, sleep and physical condition. In this monocentric and controlled study conducted in collaboration with the Clinic Nutrition Service from the Caen University Hospital, we intended to include 40 anorexic patients, who will be randomly assigned into two groups. The experimental group will follow an APA program during 16 weeks, and the control group will follow a health education program during 16 weeks. All participants will be evaluated with physical tests and questionnaires, in pre – and post – program, and 3 months post – program. We suppose that results will show a significant decrease of AN’s symptoms and physical hyperactivity for the experimental group compared to the control group, as well as a significant increase of physical condition, psychological aspects and quality of sleep. A preliminary study is actually in progress to verify feasibility of the assessment protocol for psychological aspects, sleep and physical condition. (1) INSERM (2014). Anorexia mentale : Un trouble essentiellement féminin, parfois mortel. (2) American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM – 5). Washington, DC, London, England. (3) Vancampfort, Davy, Johan Vanderlinden, Marc De Hert, et al. (2013). A Systematic Review of Physical Therapy Interventions for Patients with Anorexia and Bulimia Nervosa. Disability & Rehabilitation 36(8) : 628 – 634. (4) Hausenblas, H. A., Cook, B. J., & Chittester, N. I. (2008). Can exercise treat eating disorders ? Exercise and Sport Sciences Reviews, 36(1), 43 47.</p> <p>The candidate must have a curriculum in Adapted Physical Activity (i.e. bachelor degree and master degree in APA), and present skills and qualifications to contribute to design, conduct and evaluate APA program (i.e. physical tests, questionnaires). Priority will be given to candidates with a research curriculum and who have a good knowledge of this topic, and have conducted a primary work in this field. Knowledge regarding eating disorders and a good level of English are also required</p>
Unité de recherche	EA 4655 Unité de Recherche Risques Microbiens (U2RM)

Sujet de thèse	Etude des facteurs d'opportuniste chez <i>Staphylococcus lugdunensis</i>
Giard Jean-Christophe jean-christophe.giard@unicaen.fr Tél. : 02 31 06 33 28	

<p>Staphylococcus lugdunensis est un staphylocoque ne produisant pas de coagulase libre (SCN), contrairement au pathogène qu'est Staphylococcus aureus. Cependant, cette bactérie commensale de la peau est reconnue comme un agent responsable d'infections opportunistes graves (peau et tissus mous, endocardites, abcès osseux et articulaires). Bien que quelques facteurs liés au pouvoir pathogène aient été caractérisés chez <i>S. lugdunensis</i> (en particulier la formation de biofilm), les mécanismes permettant le passage d'une situation de colonisation à celle de l'infection restent peu étudiés. L'objectif principal de cette thèse sera de comprendre et d'identifier les mécanismes impliqués dans la virulence de <i>S. lugdunensis</i>. Dans un premier temps nous évaluerons le pouvoir pathogènes de différentes souches de <i>S. lugdunensis</i> en modèle de virulence chez la larve de <i>Galleria mellonella</i>. Les souches testées seront issues de «portage» et d'infection ainsi que d'un mutant délété du gène codant le régulateur AgrA impliqué dans la formation de biofilm. Les membres du régulon Agr seront identifiés par une analyse transcriptomique globale. <i>S. lugdunensis</i> est le seul SCN possédant des déterminants lui permettant la capture et le métabolisme du Fer. La variation de concentration en Fer est une condition importante dans la régulation de l'expression de la pathogénicité ainsi que dans les interactions entre différentes espèces bactériennes. La virulence sera donc évaluée plus particulièrement dans une condition de carence en Fer lorsqu'elle est seule en culture mais également quand <i>S. epidermidis</i>, un autre SCN pathogène est présent. Des études transcriptomiques permettront d'identifier les gènes impliqués dans la réponse à ces situations de stress. Nous tenterons ensuite de construire des souches mutantes de certains de ces gènes afin de vérifier leur rôle dans la virulence. Ces résultats seront des éléments cruciaux pour comprendre et contrôler la colonisation par <i>S. lugdunensis</i>.</p>	<p>Staphylococcus lugdunensis is a staphylococci that does not produce free coagulase (CoNS), unlike the pathogen <i>Staphylococcus aureus</i>. However, this commensal skin bacterium is recognized as an agent responsible for serious opportunistic infections (skin and soft tissues, endocarditis, bone and joint abscess). Although some factors related to pathogenicity have been characterized in <i>S. lugdunensis</i> (especially biofilm formation), the mechanisms allowing the transition from a colonization situation to that of infection remain poorly studied. The main objective of this thesis will be to understand and identify the mechanisms involved in the virulence of <i>S. lugdunensis</i>. First, we will evaluate the pathogenicity of different strains of <i>S. lugdunensis</i> using the <i>Galleria mellonella</i> larva model of virulence. The strains tested will be derived from commensal and clinical isolates as well as from the mutant deleted of the gene encoding the AgrA regulator involved in the biofilm formation. Members of the Agr regulon will be identified by a global transcriptomic approach. <i>S. lugdunensis</i> is the only CoNS with determinants for iron uptake and metabolism. The variation in iron concentration is an important condition for the regulation of the expression of pathogenicity as well as for the interactions between different bacterial species. The virulence will therefore be evaluated more particularly in the iron starvation condition when <i>S. lugdunensis</i> is alone but also when <i>S. epidermidis</i>, another CoNS pathogen is present. Transcriptomic studies will identify the genes involved in the response to these stressful situations. We will then attempt to construct mutant strains of some of these genes to verify their role in virulence. These results will be crucial in understanding and controlling colonization by <i>S. lugdunensis</i>.</p>
<p>Le candidat, titulaire d'un M2R, devra posséder une bonne expérience pratique dans les domaines de la microbiologie, de la biologie moléculaire et de la génétique bactérienne. La maîtrise des techniques de PCR, RT-Qpcr, de clonage, de mutagenèse, d'extraction d'acides nucléiques est souhaitable. De plus, des connaissances en bioinformatique seraient un atout supplémentaire.</p>	<p>The applicant, holder of a M2R, must have good experience in the fields of microbiology, molecular biology, and bacterial genetics. Skills in PCR, RT-Qpcr techniques, cloning, mutagenesis, and extraction of nucleic acids are desirable. In addition, knowledge in bioinformatics would be an additional advantage.</p>

Unité de recherche	UMR-S INSERM 1237 Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND) ; Equipe A : Tpa and neurovascular disorders
Sujet de thèse	Etude préclinique multimodale des déficiences cognitives et émotionnelles chroniques après accident ischémique transitoire
Véronique AGIN agin@cyceron.fr 02 31 47 01 63	

<p>Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) comprennent entre autre les infarctus cérébraux (IC) et les accidents ischémiques transitoires (AIT). L’AIT est actuellement défini comme un épisode neurologique transitoire, dont les symptômes disparaissent en moins de 24h, et non associé à une preuve d’infarctus cérébral en imagerie. Néanmoins, de récentes études cliniques ont suggéré l’existence de graves séquelles cognitives (ex.dysfonctions exécutives) et / ou émotionnelles (ex. dépression) persistant sur le long terme chez les patients. Les mécanismes sous-tendant les déficiences résiduelles après l’AIT sont totalement inconnus. 3/17 L’AIT ne serait donc pas qu’un événement transitoire mais une maladie chronique invalidante qu’il faudrait traiter en conséquence. En effet, la prise en charge clinique après l’AIT est actuellement axée sur la prévention cardiovasculaire des IC (dont l’AIT est un facteur de risque) alors que les patients souffrent de déficiences chroniques non prises en compte aujourd’hui. L’objectif principal de ce projet de thèse consistera à caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent les déficits cognitifs et émotionnels durables de l’AIT. L’objectif secondaire sera de mettre au point de nouvelles cibles thérapeutiques curatives pour le traitement de ces troubles post-AIT, lesquelles pourraient faciliter la réhabilitation des patients. Pour ce faire, nous réaliserons des modèles précliniques d’AIT. Un suivi en imagerie cérébrale (IRM 7T, Bruker, Germany) sera réalisé en longitudinal sur ces animaux. Parallèlement, une caractérisation exhaustive des capacités sensori-motrices (actimeter, open-field...), cognitives (Barnes maze, reciprocal social interactions...) et émotionnelles (sucrose preference test, splash test...) sera réalisée sur la période chronique post-AIT. Ces données fonctionnelles seront analysées de manière intégrée avec des analyses immunohistologiques, biochimiques et moléculaires complètes des tissus cérébraux.</p>	<p>Strokes include cerebral infarction (CI) and transient ischemic attack (TIA). TIA is currently defined as a transient episode of neurologic dysfunction, with symptoms lasting less than 24h, and without evidence of acute infarction on imaging. However, there is growing evidence for serious cognitive and / or emotional sequelae (e.g. executive dysfunctions, depression) on the long term in TIA patients. Molecular and cellular mechanisms underlying these residual deficits after TIA are totally unknown. Thus, TIA is not just a transient event but a disabling chronic disease that should be treated accordingly. Indeed, clinical management after TIA is currently focused on cardiovascular prevention of CI (for which TIA is a risk factor) while patients suffer from chronic impairments not taken into account today. The main objective of this thesis project will be to characterize the molecular and cellular mechanisms that underlie the long-term cognitive and emotional deficits post-TIA. The secondary objective will be to identify new therapeutic targets for the treatment of these post-stroke residual disorders, which could facilitate the rehabilitation of patients. To do this, TIA preclinical models will be developed. A follow-up by magnetic resonance imaging (Pharmascan 7T, Bruker, Germany) will be carried out on the chronic period in these stroke animals. An exhaustive characterization of 4/17 sensorimotor (actimeter, open-field...), cognitive (Barnes maze, reciprocal social interactions...) and emotional (sucrose preference test, splash test...) abilities will be also performed over the post-TIA chronic period. These functional data will be analyzed in an integrated fashion with complete immunohistological, biochemical and molecular analyzes of the brain tissues.</p>
<p>Le candidat devra posséder des compétences en physiologie (modèles précliniques d’accident vasculaires cérébraux), pharmacologie in vivo, biologie moléculaire et cellulaire (extractions ADN et ARN, RT-PCR, Qpcr, zymographie, western blot, immunohistologie) et en analyses comportementales (cognition, émotions) chez le rongeur (souris, rats). Des connaissances en neuroanatomie chez les rongeurs, en microscopie par immunofluorescence et en statistiques sont également particulièrement requises.</p>	<p>The candidate must possess skills in physiology (preclinical models of stroke), in vivo pharmacology, molecular and cellular biology (DNA and RNA extraction, RT-PCR, Qpcr, zymography, western blotting, immunohistology) and behavioral analysis (cognition, emotions) in rodents (mouse, rats). Knowledge of neuroanatomy in rodents, in immunofluorescence microscopy and statistics is also particularly required.</p>

Unité de recherche	UMR-S INSERM 1237 Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND) ; Equipe A : Tpa and neurovascular disorders
Sujet de thèse	

Le candidat doit avoir (ou être encours d'obtention un diplôme de Master en Neurosciences, avec compétences solides en techniques d'immunohistologie et microscopie, ainsi que sur les bases de l'immunologie.	Neuroscience Master degree candidate with technical skills on immunohistochemistry et microcopy, sans know ledge on the basis of immunology.

Unité de recherche	UMR-S INSERM 1237 Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND) ; Equipe A : Tpa and neurovascular disorders
Sujet de thèse	Mécanismes physiopathologiques liant dépression et maladie d'Alzheimer : liens entre symptômes dépressifs et marqueurs biologiques sanguins et cérébraux dans le vieillissement.
Gael CHATELAT chatelat@cyceron.fr 02 31 47 01 73	

<p>Il est demandé au candidat d'avoir un cursus universitaire équivalent au niveau Master en Biologie. Des connaissances en biologie, en neuroimagerie sont nécessaires, ce projet de thèse s'inscrivant dans le cadre d'une étude multimodale utilisant aussi bien les données biologiques et d'imagerie IRM et TEP. Des connaissances générales de logiciels tels Statistica ou SPM sont également demandées ; leur utilisation étant commune pour le traitement des images et des données statistiques. Une expérience en laboratoire portant sur le vieillissement et /ou la maladie d'Alzheimer est en plus.</p>	<p>The candidate is required to have a university degree equivalent to a Master's Degree in biology. Knowledge in biology, in neuroimaging is required, this thesis project being part of a multimodal study using biological data and imaging data (MRI and PET). General knowledge of software such as Statistica or SPM is also requested as these software are commonly used for the processing of images and statistical analyses. A laboratory experience related to ageing and / or Alzheimer's disease is a plus.</p>
---	---

Unité de recherche	EA 2608 Œstrogènes, Reproduction, Cancer
Sujet de thèse	Etude comparative des rôles et des mécanismes d'action des œstrogènes dans les fonctions testiculaires
Hélène BOURAIMA-LELONG Helene.bouraima@unicaen.fr 02 31 56 51 17	

<p>Les œstrogènes sont impliqués dans le contrôle de la fonction de reproduction masculine. Leurs effets sont observés dès la vie fœtale lors du développement testiculaire puis au cours de la puberté (première spermatogenèse) et enfin lors du maintien de la fonction testiculaire (spermatogenèse) mais les cibles précises de ces œstrogènes ne sont pas toutes élucidées à ce jour. De plus, certaines molécules, de structure moléculaire proche des œstrogènes agissent en perturbant leur action, notamment par interaction avec les récepteurs aux stéroïdes : ce sont les perturbateurs endocriniens de type oestrogéno-mimétique. Dans une étude réalisée précédemment au laboratoire, nous avons montré que le bisphénol A, une molécule à activité oestrogénique présentait des effets sur la mise en place de la spermatogenèse et interagissait avec l'effet de l'estradiol. La période prépubertaire constituant une période de sensibilité accrue à ces molécules, il est nécessaire de déterminer les mécanismes mis en jeu à la fois dans l'action des œstrogènes et xenoœstrogènes. Nos objectifs sont d'étudier les mécanismes d'action et les rôles des œstrogènes et xenoœstrogènes dans les fonctions testiculaires chez le rat, modèle d'étude de la spermatogenèse (stéroïdogénèse et gamétogenèse). Pour cela, nous envisageons de mettre en place un modèle de culture organotypique de gonade prépubère, modèle jamais encore développé à l'heure actuelle. Ce modèle sera développé en parallèle chez l'espèce équine, caractérisée par une très forte synthèse endogène d'œstrogènes. Ces deux approches seront complémentaires et permettront d'évaluer les rôles des œstrogènes mais aussi les conséquences d'une inhibition in vitro de leur synthèse. L'étude des mécanismes d'action seront appréhendés grâce à l'ajout dans un premier temps d'inhibiteurs spécifiques de voies de signalisation et/ou des différents récepteurs aux œstrogènes et dans un deuxième temps par une approche d'interférence par SiRNA.</p>	<p>Estrogens are involved in the control of the male reproductive function. Their effects are observed during the fetal life (testicular development), at puberty (first spermatogenesis) and finally during the maintenance of testicular function (spermatogenesis) but the precise targets of estrogens are not all elucidated to date. In addition, some molecules with structure close to estrogen act by disrupting their action, particularly by interaction with steroid receptors: they are endocrine disruptors of the estrogen-mimetic type. In a previous study conducted in the laboratory, we showed that bisphenol A, a molecule with estrogenic activity had effects on the establishment of spermatogenesis and interacted with the effect of estradiol. The prepubertal period constituting a period of increased sensitivity to these molecules, it is necessary to determine the mechanisms involved in both the action of estrogens and xenoestrogens. Our objectives are to study the mechanisms of action and the roles of estrogen and xenoestrogens in testicular functions in rats, a model for the study of spermatogenesis (steroidogenesis and gametogenesis). For this, we plan to develop a prepubertal organotypic culture model, a model that has not yet been developed. This model will be developed in parallel with the equine species, characterized by a very strong endogenous synthesis of estrogens. These two approaches will be complementary and will make possible to evaluate the roles of estrogens but also the consequences of an in vitro inhibition of their synthesis. The study of the mechanisms of action will be realized by first adding specific inhibitors of signaling pathways and / or different estrogen receptors and secondly by a SiRNA interference approach.</p>
<p>Le candidat devra posséder des compétences théoriques et techniques en biochimie, biologie cellulaire, biologie moléculaire et physiologie et avoir acquis des compétences en culture cellulaire. Il devra avoir suivi des enseignements en reproduction au cours de sa formation. Des compétences en physio-pathologie de la reproduction peuvent constituer un plus.</p>	<p>The candidate must possess theoretical and technical skills in biochemistry, cell biology, molecular biology and physiology and have acquired skills in cell culture. He / she must have taken reproductive lessons during his or her training. Reproductive physiopathology skills can be a plus.</p>

Unité de recherche	FRE 2001CNRS/CEA ISTCT
Sujet de thèse	Incidence de l'hypoxie sur le fonctionnement de la voie suppressive de tumeur RASSF1A/Hippo et l'adaptation des cellules tumorales bronchiques à leur microenvironnement.
LEVALLET Guénaëlle et BERGOT Emmanuel guenaelle.levallet@unicaen.fr et bergot-e@chu-caen.fr GL : 02 31 47 01 08 et EB : 02 31 06 46 77	

<p>Contexte : L'hypoxie et l'hyperméthylation de l'ADN sont deux évènements clés de la cancérogenèse et pourtant les liens de causes à effets entre ces deux évènements sont encore peu étudiés dans la littérature, alors que leurs effets combinés pourraient conduire à l'inactivation de voie de signalisation suppressive de tumeur telle la voie RASSF1A/Hippo. Chez les patients atteints de cancer bronchique, des tumeurs caractérisées notamment par leur caractère hypoxique, l'altération de la voie RASSF1A/Hippo, est fréquente (25% des patients) et constitue un facteur de mauvais pronostic (médiane de survie divisée par un facteur 3). Objectifs : Les objectifs de ce projet de thèse sont de pouvoir déterminer si le microenvironnement tumoral et en particulier l'hypoxie, influence le fonctionnement de la voie de signalisation RASSF1A/Hippo et si oui définir : Quelles sont les conséquences sur l'adaptation des cellules tumorales à leur microenvironnement, leur résistance aux traitements et leur capacité à métastaser. Si l'influence de l'hypoxie sur le fonctionnement de la voie Hippo est avérée, nous étudierons les mécanismes par lesquels cette influence se fait : est-ce parce que l'hypoxie influence le phénotype méthylé des tumeurs et/ou régule directement l'activité des membres de la voie RASSF1A/Hippo ? Si nous démontrons que l'hypoxie concourt à l'inactivation de la voie RASSF1A/Hippo dans le cancer bronchique et donc à sa dissémination notamment au niveau du cerveau, nous aurions alors identifié une possible approche thérapeutique de ce cancer.</p>	<p>Background : Hypoxia and DNA hypermethylation are two hallmarks of carcinogenesis, however the cause-and-effect relationship between these two events is still poorly studied in the literature, whereas their combined effects could lead to inactivation of tumor suppressor signaling pathway such as the RASSF1A/Hippo pathway. In patients with lung cancer, tumors characterized in particular by their hypoxic character, the alteration of the RASSF1A/Hippo pathway is frequent (25% of patients) and constitutes a factor of poor prognosis (median of survival divided by a factor 3). Objectives : This project aims to investigate if and how hypoxia influences the RASSF1A/Hippo pathway and to understand the subsequent adaptation of tumors cells on their microenvironment, their resistance to treatment and their ability to metastasize. If hypoxia disrupts the RASSF1A/Hippo pathway, we will further study the mechanisms involved : is it because hypoxia influences the methylated phenotype of tumors and/or directly regulates the activity of members of the RASSF1A/Hippo pathway. By demonstrating that hypoxia contributes to the inactivation of the RASSF1A / Hippo pathway in lung cancer and therefore to its spread especially in the brain, we would have identified a possible therapeutic approach to this cancer.</p>
<p>Master 2, expérience/connaissances en Cancérologie, Signalisation intracellulaire et hypoxie. Etre capables d'élaborer un protocole de recherche, d'acquérir et d'analyser des données expérimentales.</p>	<p>Master's degree. Skills/ knowledge in oncology, cell signaling and hypoxia. The candidate will be able to develop a research protocol, to acquire and analyze experimental data.</p>

Unité de recherche	EA 7466 ISTS « Imagerie et Stratégies Thérapeutiques des Schizophrénies »
Sujet de thèse	Imagerie fonctionnelle au repos et connectivité intrinsèque dans la schizophrénie résistante au traitement
Olivier ETARD et Marc JOLIOT Olivier.etard@unicaen.fr / marc.joliot@u-bordeaux.fr 02 31 47 02 00 / 05 33 51 48 08	

<p>La schizophrénie est une maladie neurodéveloppementale qui altère, entre autres, le fonctionnement des réseaux neuronaux. L'imagerie fonctionnelle de repos est particulièrement indiquée pour l'étudier puisqu'elle permet de vérifier l'intégrité de ces réseaux sans avoir à faire de multiples tâches cognitives. Cette technique consiste à observer les fluctuations spontanées du signal d'IRMf et à classer en réseaux les différentes régions cérébrales qui présentent une connectivité intrinsèque (i.e. un même profil de variation temporelle). Il existe des réorganisations fonctionnelles chez les patients schizophrènes potentiellement modifiées par la thérapie. Cela soulève la possibilité que des changements dans la connectivité pourraient être un biomarqueur de l'efficacité thérapeutique notamment dans le cadre de résistances aux neuroleptiques conventionnels. Cette approche possède au moins une limite. La clozapine, antipsychotique atypique est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. Cependant il possède parmi ses effets secondaires une action cardiaque qui va profondément modifier l'hémodynamique des patients. Ainsi les modifications observées en imagerie pourraient avoir au moins deux origines : l'une cérébrale qui serait le témoin de l'action thérapeutique de la molécule ; l'autre cardiovasculaire résultat des effets neurovégétatifs de la molécule. Le projet comporte deux parties : -Tester les modèles mathématiques qui ont été proposés pour permettre d'extraire la part du signal IRMf expliquée par les paramètres physiologiques notamment cardiovasculaire. -Appliquer ces algorithmes sur des données nouvellement acquises associant signal IRMf et données physiologiques dans une population de patients souffrant de schizophrénie résistante traités par clozapine en comparaison d'une population de patients répondeurs. 3A terme, ce projet devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de résistance au traitement des patients souffrant de schizophrénie.</p>	<p>Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder that impairs, among other things, the functioning of neural networks. The functional imaging of rest is particularly indicated to study it since it makes it possible to check the integrity of these networks without having to make multiple cognitive tasks. This technique consists in observing the spontaneous fluctuations of the Fmri signal and in classifying into networks the different brain regions that have intrinsic connectivity, i.e. the same temporal variation profile. Functional reorganizations exist in schizophrenic patients potentially modified by therapy. This raises the possibility that changes in connectivity could be a biomarker of therapeutic efficacy, particularly in the context of resistance to conventional neuroleptics. This approach has at least one limit. Clozapine, an atypical antipsychotic, is the gold standard for resistant schizophrenia. However, it has among its side effects a cardiac action that will profoundly modify the patients' hemodynamic. Thus, the modifications observed in functional imaging could have at least two origins : one that would be the witness of the therapeutic action of the molecule ; the other which come from the neurovegetative effects of the molecule. The project has two parts : -Test the mathematical models that have been proposed to extract the part of the BOLD signal explained by the physiological parameters including cardiovascular. -Apply these algorithms to newly acquired data combining BOLD signal and physiological data in a population of patients with resistant schizophrenia treated with clozapine compared to a responder population. Ultimately, this project should provide a better understanding of the mechanisms of resistance to treatment of patients with schizophrenia.</p>
<p>Le candidat devra organiser et réaliser l'étude clinique. En parallèle, il devra mettre en place les procédures d'analyse. Pour cela, le candidat s'appuiera sur une librairie de fonctions Matlab® développée au sein de l'équipe. Ses compétences attendues sont une grande autonomie, une appétence à l'expérimentation clinique ainsi que des connaissances de programmation et si possible une connaissance du langage Matlab®</p>	<p>The candidate will organize and carry out the clinical tests. He also will have to implement the analysis. For this, the candidate will base his works on a Matlab® library developed in our team. Its expected skills are great autonomy, ability to drive clinical studies and programming knowledge and if possible a knowledge of Matlab® language.</p>

Unité de recherche	UMR INRA UCN 950 EVA
Sujet de thèse	Caractérisation et explicitation des modifications des signatures ionomiques des végétaux induites par différentes contraintes abiotiques
Alain OURRY alain.ourry@unicaen.fr 02 31 56 56 53	

<p>Bien que fortement régulée, la composition ionomique des végétaux peut néanmoins révéler l'état physiologique du végétal (Baxter et al. 2008) compte tenu des nombreuses et complexes interactions existant entre éléments. Des carences minérales peuvent largement affecter la composition de l'ionome, en réduisant ou en augmentant (ce qui est moins connu) la concentration de certains éléments (Maillard et al. 2016a). A titre d'exemple, les plantes carencées en soufre (S) se révèlent plus riches en molybdène (Mo) conséquence d'une surexpression des transporteurs racinaires de SO₄²⁻, capables par ailleurs d'absorber du MoO₄²⁻ (Maillard et al. 2016b). Le contenu en Mo est aussi, mais dans une moindre mesure, augmenté lors de carence en Fe, Zn ou Cu. En effet, ces 3 éléments étant essentiels à la biosynthèse du cofacteur à molybdène MoCo (cofacteur de nombreuses enzymes et notamment de la nitrate réductase ou de la nitrogénase), la diminution de leur disponibilité induit, au niveau cellulaire une surexpression des transporteurs de Molybdate de type MOT1 associée à une augmentation de la teneur en Mo (Billard et al. 2014a ; 2014b ; Maillard et al. 2016a). Il a été ainsi montré que les carences minérales aboutissent à plus d'une trentaine d'interactions entre éléments conduisant à penser la « signature » ionomique d'une plante, révèle son histoire nutritionnelle (Maillard et al. 2016a). Les objectifs de ce travail seront i) d'identifier les changements de signatures ionomiques du colza en réponse à différentes contraintes (hydriques, thermiques, fortes teneurs en CO₂ et carences nutritionnelles) et ii) d'expliquer leur origine à l'échelle de transporteurs plus ou moins spécifiques et/ou des nœuds métaboliques impliqués. A cette fin, le candidat devra mettre en place les protocoles expérimentaux requis et bénéficiera de la possibilité de conduire des analyses ionomiques (HR-ICP-MS), métabolomiques (en collaboration), et moléculaires (protéome, PCR et prestations en RNASeq)...</p>	<p>Although highly regulated, the ionic composition of plant tissues can reveal the plant physiological status (Baxter et al. 2008), taking into account the numerous and complex interactions between nutrients. Mineral deficiencies can modify the ionome composition, by reducing or increasing the concentration of given elements (Maillard et al. 2016a). For example, sulphur (S) deprived plants appear to contain more molybdenum (Mo) as a consequence of an over-expression of root SO₄²⁻ transporters (SULT1.x), that are also able to take up MoO₄²⁻ (Maillard et al. 2016b). Molybdenum content of plant tissues can be also increased but to a lesser extent under Fe, Zn ou Cu deficiencies. Indeed, these 3 nutrients being required for the biosynthesis of Mo co-factor (involved in the functioning of many enzymes such as nitrate reductase or nitrogenase), their lower availability induced an over expression of a molybdate transporter (MOT1) at the cellular level, leading to a higher Mo content in plant tissues (Billard et al. 2014a ; 2014b ; Maillard et al. 2016a). Overall, it has been shown that mineral deficiencies, evaluated through individual deprivation of each of all nutrients that are required for optimal growth, revealed more than 30 interactions between nutrients, leading to the idea that mineral composition or ionic « signature » can reveal the nutritional history of the plant (Maillard et al. 2016a). The main objectives of this PhD will be i) to identify the change of ionic signature of oilseed rape as a consequence of different stress (drought, high temperature, increased atmospheric CO₂, nutrient deficiencies...) and ii) to explain how they are modified, through unspecific transporter activities and/or involving specific metabolic crosstalks. The PhD student will have to develop the requested experimental procedures, and will have access to facilities in order to conduct ionic, metabolomic, and molecular analysis (proteomic, PCR and/or services of RNAseq).</p>
<p>Titulaire d'un Master Recherche ou équivalent en Sciences du Végétal, avec de bonnes connaissances de la nutrition minérale des végétaux, Forte motivation pour mener des travaux de recherche en sciences du végétal, Capacité à conduire des travaux à l'échelle des cultures végétales mais avec de bonnes bases en biochimie et biologie moléculaire, Capacité à exploiter des données complexes (phénotypage, composition ionomique, données de séquençage RNAseq), à synthétiser et à restituer, oralement et de façon écrite en anglais, des résultats, Bon sens relationnel dans le cadre d'une activité en équipe, Permis de conduire.</p>	<p>Holder of a Master Degree in plant sciences or equivalent with a good knowledge of plant mineral nutrition, Highly motivated to conduct research activities in plant sciences, Ability to conduct research at the level of plant culture with a good background in biochemistry and molecular biology, Ability to interpret and decipher complex data (obtained from plant phenotyping, metabolomics analysis, ionic composition, or RNAseq), to synthesize, to present orally and to write in English such results, Good relationship and ability to collaborate with different partners, Holder of driving licence.</p>

Unité de recherche	UMR CIMAP –Centre de Recherche sur les ions les matériaux et la photonique, UMR6252
Sujet de thèse	Effets de voisinage d’une irradiation par des ions carbonés de cellules de chondrosarcomes cultivées en 3D
CHEVALIER François chevalier@ganil.fr 02 31 45 45 64	

<p>De nombreuses études indiquent la présence de signaux de stress radio-induit de type « bystander », émis par des cellules irradiées vers les cellules non irradiées voisines. Lors d’une radiothérapie conventionnelle (rayons X) mais aussi lors d’une hadronthérapie (protons ou ions carbone) cet effet est directement dépendant de la nature des cellules irradiées (cellules « émettrices » du signal de stress et cellules non irradiées « receveuses » de ce signal), des protocoles expérimentaux mis en jeu, de la nature du rayonnement (bas ou haut TEL), de la dose engagée, du critère d’évaluation biologique de l’effet recherché (instabilité génétique, mort cellulaire...) ainsi que du temps d’exposition au signal de stress (co-culture ou milieu conditionné). Des facteurs de type protéique sont suspectés de transmettre ce signal de stress, mais ils restent à être caractérisés pour mieux les maîtriser. Dans le cadre de ce projet, nous proposons d’explorer la présence de signaux de stress de type protéique dans un système invitro de culture de cellules en 3D suite à une irradiation en bas TEL (rayons X) et en hauts TEL (ions carbone). Ce modèle comprendra des chondrocytes (cellules saines du cartilage) et des cellules de chondrosarcome. Nous souhaitons mettre en place un modèle 3D robuste de cellules cultivées en physioxie (2% oxygène), de manière à se placer dans des conditions mimant au mieux la réalité biologique de ce tissu naturellement avasculaire et hypoxique. Le but de ce projet est d’une part, de mettre en évidence un effet bystander dans notre système de culture in vitro, et d’autre part, de rechercher la présence de facteurs sécrétés par le modèle 3D dans des milieux conditionnés de cellules irradiées par rayons X ou par des ions lourds. Ce projet met en œuvre des techniques innovantes de culture cellulaire (modèle 3D), d’irradiations (rayons X et ions carbone) et de recherches de facteurs et cytokines sécrétés par différentes stratégies d’analyses protéomique avec ou sans a priori. L’analyse du sécrétome permettra de découvrir de nouvelles voies de signalisations et de marqueurs de l’inflammation post-irradiation afin de mieux comprendre la mécanistique d’un effet « bystander » à bas et / ou hauts TEL dans ce modèle de culture 3D physioxique.</p>	<p>Many studies indicate the presence of a radiation-induced stress signal called « bystander effect » emitted by an irradiated cell to non-irradiated neighboring cells. In conventional radiotherapy (X-rays), but also with hadrontherapy (protons or carbon ions), this signal can have adverse effects on healthy tissue around the tumor and lead to side effects and sequelae. This effect is directly dependent on the nature of the irradiated cells (« emitting » of the stress signal) and non-irradiated cells (« recipients » of the signal), the experimental protocols involved, the nature of the radiation (low or high LET), the committed dose, biological endpoint of the desired effect (genetic instability, cell death ...) and the time of exposure to the stress signal (or co-culture conditioned medium). Proteins factors are suspected of transmitting this stress signal, but they remain to be characterized. As part of this project, we propose to explore the presence of stress signals with an in vitro cell culture system in 3D after irradiation at low-LET (X-rays) and high-LET (heavy ions). We are developing for several years a 3D model of chondrosarcoma grown in physioxy (2% oxygen), so as to work under conditions mimicking the best biological reality. This type of cancer cells is highly radioresistant to conventional radiotherapy protocols, which directs it to treatment with proton therapy and / or hadron therapy, certainly more efficient in the treatment of tumor but with uncertain consequences for the surrounding healthy tissue. The purpose of this project is on the one hand, to highlight a bystander effect in our in vitro culture system, and on the other hand, to show the presence of factors secreted by the 3D model in conditioned media from cells irradiated by X-ray or heavy ions. This project implements innovative cell culture techniques (3D models), irradiation (X-rays and heavy ions delivered by the GANIL) and secreted factors and cytokines analysed by different proteomic strategies with or without a priori. The analysis of the secretome will allow the discovery of new signaling pathways and post-irradiation inflammatory markers in order to better understand the mechanistic of a « bystander effect » using low and / or high LET in this physioxie 3D model culture.</p>
<p>Le candidat, titulaire d’un M2R, devra posséder une bonne pratique de l’anglais et une bonne expérience dans les domaines de la culture cellulaire et de la biochimie des protéines. En outre, des connaissances en radio-biologie sur des modèle 3D et une maîtrise des techniques d’irradiations (rayons X et ions carbone) seraient un réel atout.</p>	<p>The candidate, holder of a M2R, must possess a good practical experience in the fields of cell culture and protein biochemistry. In addition, knowledge of radiobiology on 3D models and irradiation techniques (X-rays and carbon ions) would be an advantage. A good knowledge of English is essential.</p>

Unité de recherche	UMR CNRS 6143 M2C–site de Rouen
Sujet de thèse	Dissémination spatio-temporelle de l'antibiorésistance dans un hydrosystème de surface anthropisé (Orge, Seine).
Fabienne PETIT et Thierry BERTHE fabienne.petit@univ-rouen.fr et mi.Ris.berthe@univ-rouen.fr Tél. : 02 35 14 66 84 et Tél 02 35 14 67 81	

<p>L'usage intensif des antibiotiques en médecine humaine et animale s'est accompagné d'une augmentation sans précédent de la résistance bactérienne en milieu clinique, et une contamination de l'environnement par des antibiotiques et des bactéries antibiorésistantes. L'occurrence de souches antibiorésistantes dans les eaux résulte de la pression de sélection exercée sur le microbiote intestinal des humains et des animaux sous antibiothérapie et de leur rejet dans l'environnement. Les zones d'accumulation des sédiments ou les biofilms, constituent des zones de dépôts et/ou de piégeage des souches antibiorésistantes d'origine fécale, où se concentrent des contaminants chimiques et organiques. Dans ces environnements, le génome des souches qui auront perdu leur cultivabilité, dont certaines hébergent des éléments génétiques mobiles, et/ou des intégrons impliqués dans la multi-résistance aux antibiotiques et /ou aux contaminants chimiques, persistent plus longtemps. Les intégrons cliniques, considérés comme des contaminants xénogénétiques, sont proposés aujourd'hui comme des bio indicateurs de dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement. Les biofilms et les sédiments sont donc des niches écologiques où les communautés microbiennes autochtones sont exposées simultanément à des concentrations subinhibitrices en antibiotiques, à une multi-exposition chronique aux contaminants chimiques (métalliques, biocides), auxquelles s'ajoute un apport continu en bactéries antibiorésistantes d'origine humaine ou animales, et donc de gènes de résistance aux antibiotiques (intégrons cliniques). Le projet de thèse, s'inscrit dans le cadre des projets ANSES (Pandore) et PIREN Seine. Il propose de mesurer, dans les biofilm et sédiments prélevés le long d'un continuum hydrologique présentant un important gradient anthropique : i) la présence <i>Escherichia coli</i> ATBr et des Intégrons cliniques ii) la contamination chimique (antibiotique, biocides), afin d'évaluer la dynamique spatio-temporelle de la dissémination de l'antibiorésistance (bactéries et intégrons) en fonction des conditions hydrologiques et des usages du bassin versant.</p>	<p>Intensive use of antibiotics in human and veterinary medicine has been accompanied by an unprecedented increase in bacterial resistance in clinical settings, and a contamination of the environment by antibiotics and by antibiotic resistant bacteria. The occurrence of antibiotic resistant strains in water results from the selection pressure exerted on the intestinal microbiome of humans and animals undergoing antibiotic therapies, and from their release into the environment. Sediments (mudflats) and biofilms constitute areas of deposits and/or entrapment of antibiotic resistant strains. This is where chemical and organic contaminants become concentrated, as well as bacteria of clinical origin that mainly lose their culturability. In parallel, the genome of strains that have lost their culturability, of which some can harbor mobile genetic entities and/or integrons involved in multiresistance to antibiotics and/or to chemical contaminants, also persist longer in the environment. Clinical integrons, considered to be xenogenetic contaminants, are currently employed as bioindicators of the risk of the spread of antibiotic resistance in the environment. Thus, ecological niches are created in highly anthropized aquatic environments where autochthonous microbial communities are simultaneously exposed i) to subinhibitory concentrations of antibiotics, ii) to chronic multi-exposure to chemical contaminants (organic or metallic), iii) to a continued input of antibiotic resistant bacteria of human or animal origins, and thus to resistance genes to antibiotics (clinical integrons). The aims of this project are to : (i) evaluate the spatio-temporal spread of ATBr <i>E. coli</i>, and clinical integrons in sediments, and biofilms, along a hydrographic network that exhibits a strong anthropic gradient ; (ii) evaluate the chemical contaminant in order to evaluate the spatio-temporal dynamics of both antibiotic-resistant bacteria and clinical integrons on the scale of a catchment basin in terms of hydrological factors and the use of watershed ; Research programs : ANSES (Pandore) PIREN Seine (CNRS, ZA Seine)</p>
<p>Le/la candidat(e) devra être titulaire d'un Master 2R en Sciences biologiques et posséder des connaissances en microbiologie, écologie moléculaire (y compris en traitement des données). De plus, un intérêt pour les géosciences sera apprécié. Il/elle doit maîtriser les techniques de bases en laboratoire de microbiologie, biologie moléculaire (bactériologie, extraction ADN, PCR...) et s'impliquer dans les campagnes de terrain in situ avec d'autres scientifiques.</p>	<p>The successful candidate will have a strong background (Master 2 degree or equivalent) in microbiology, molecular ecology and biostatistics. Knowledge in the field of geosciences (hydrology) would be an asset. The applicant should know the basic microbiology and molecular biology techniques (Bacteriology, environmental DNA extraction, Qpcr.) and be able to participate in a field collection (sampling campaigns) with other scientifics</p>

Unité de recherche	U 1245 INSERM GPMCND
Sujet de thèse	Intérêt des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) et des exosomes qui en dérivent dans le traitement des glioblastomes
LATOUCHE Jean-Baptiste jean-baptiste.latouche@chu-rouen.fr Tél. : 02.32.88.03.97	

<p>Les glioblastomes sont des tumeurs cérébrales malignes qui peuvent survenir spontanément ou de façon héréditaire dans le cadre dusyndrome de Li-Fraumeni, spécialité du laboratoire1, et il estabsolument nécessaire de mettre au point de nouvelles approches thérapeutiquescontre ces tumeurs de très mauvais pronostic2.Une nouvelle stratégie d’immunothérapie anti-tumorale, extrêmement prometteuse dans le cadre des leucémies et des lymphomes B, consiste à prélever les lymphocytes T (LT) du patient, à les modifier génétiquement pour qu’ils expriment des récepteurs antigéniques chimériques (CARs) leur permettant d’être spécifiques d’antigènes tumoraux, puis à les réinjecter au patient afin qu’ils détruisent de façon spécifique les cellules tumorales3. Les CARs sont constitués d’un domaine extracellulaire variable (single chain fragment variable : scFv), dérivé d’une immunoglobuline reconnaissantun antigène tumoral, coupléà un domaine transmembranaire et à un domaine intracellulaire permettant l’activation complète desLT qui les expriment (CAR-T cells) 4. Les grandes étapes de ce projet sont :-la construction de vecteurs lentiviraux codant des CARs dirigés contre les glioblastomes, - l’obtention, après transduction avec ces vecteurs, deCAR-T cells, -l’étude du rôle anti-tumoral de ces CAR-T cellset des exosomesqui en dérivent, dans lesquels sont retrouvés les molécules clefs de la cytotoxicité de ces cellules (notamment récepteur chimérique, granzymes, perforine) 5, in vitropuis in vivochez des souris immunodéficientes. Nous espérons à l’issue de ce projetpouvoirproposer aux patients atteints de glioblastome une approche thérapeutique nouvelle et efficace.1. Zerdoumi Y et al. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 20152. Figarella-Branger D et al. Rev Neurol. 20083. Park JH et al. N Engl J Med. 20184. Van der Stegen SJ et al. Nat Rev Drug Discov. 20155. Tang XJ et al. Oncotarget 2015</p>	<p>Glioblastomas are malignant brain tumors that can occur spontaneously or hereditarily in Li-Fraumeni syndrome, specialty of the laboratory1, and it is absolutely requiredto develop new therapeutic approaches against these tumors of very poor prognosis2.A very promising new anti-tumor immunotherapy strategy, especially against B-cell leukemia and lymphoma, isbased oncollectingthe patient’s lymphocytes, genetically modifyingthem to express tumor-specificchimeric antigenic receptors (CARs), and reinjectingthem to the patient tospecifically lysethe tumor cells3. CARs consist of a variable extracellular domain (single chain fragment variable : scFv), derived from an immunoglobulin recognizing a tumor antigen, coupled to a transmembrane domain and an intracellular domain allowing the complete activation of the CAR-modified T cells(CAR-T cells)4.The main steps of this project are :-the construction of lentiviral vectors encoding CARs directed against glioblastomas,-the generation, after transduction with these vectors, of CAR-T cells,-the study of the anti-tumor capacitiesof these CAR-T cells and of the CAR-T cell-derived exosomes, in which are found these cells’ cytotoxicity key molecules (in particular chimericreceptor, granzymes, perforin)5, in vitroandthen in vivo in immunodeficient mice. Bythe end of this project, we hope we will be able to propose toglioblastoma patients a new and efficacioustherapeutic approach.1. Zerdoumi Y et al. Mutat Genet Res Toxicol Environ Mutagen. 20152. Figarella-Branger D et al. Rev Neurol. 20083. Park JH et al. N Engl J Med. 20184. Van der Stegen SJ et al. Nat Rev Drug Discov. 2015 4/85.Tang XJ et al. Oncotarget 2015</p>
<p>Le candidat devra avoir des connaissances et une expérience solide en :-biologie cellulaire (culture de lignées cellulaires et de cellules primaires, transduction cellulaire, essais cytotoxiques, cytométrie en flux, ...),-génétique moléculaire (clonage, séquençage, PCR et RT-PCR, ...),-immunologie, notamment dans les domainesde l’immunité et de l’immunothérapie anticancéreuses (génération et étude de lymphocytes T anti-tumorauxmodifiés génétiquement).</p>	<p>The candidate should have solid knowledge and experience in : -cell biology (culture of cell lines and primary cells, cell transduction, cytotoxic assays, flow cytometry, ...), -molecular genetics (loning, sequencing, PCR and RT-PCR, ...),-immunology, in particular in the fieldsof anti-cancer immunityand immunotherapy (generation and study of gene-modified anti-tumor T lymphocytes).</p>

Unité de recherche	Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne, GRAM 2.0
Sujet de thèse	Emergences et adaptation de souches de E. coli multi-résistantes aux antibiotiques en Normandie
Olivier JOIN- LAMBERT et Simon LE HELLO joinlambert-o@chu-caen.fr . slehello@pasteur.fr Tél : 06 60 27 01 22 – 06 37 19 18 52	

<p>Escherichia coli est une entérobactérie de la flore digestive qui est responsables d'infections fréquentes chez l'homme, parfois très sévères. Pour des raisons mal connues, certains clones multirésistants sont épidémiques, traduisant leur capacité particulière à s'implanter et à s'adapter rapidement au sein d'hôtes et d'environnements divers. Notre premier objectif sera de caractériser par séquençage complet du génome (WGS) la biodiversité et l'émergence de populations de E. coli résistantes aux antibiotiques en Normandie à partir de 300 souches conservées aux CHU de Caen et de Rouen depuis 2015. Nous réaliserons des analyses de génomique comparative (phylogénies basées sur les polymorphismes nucléotidiques) qui seront confrontées aux données phénotypiques et cliniques pour mieux appréhender la dissémination des principaux clones dans la région. Notre deuxième objectif sera d'identifier les gènes qui expliquent le succès épidémique du clone multi-résistant E. coli ST131 dans les hôpitaux normands. Ce clone est porteur d'une enzyme émergente plasmidique, la bêta-lactamase CTX-M 27. Nous mènerons une étude d'association pangénomique afin de mettre en évidence des corrélations génétiques avec les traits phénotypiques de ce clone particulier au regard du génome de référence ST131, Les mécanismes d'adaptation bactérienne seront étudiée par l'analyse de souches de E. coli isolées à plusieurs reprises chez des patients colonisés chronique. L'impact des acquisitions ou délétions génétiques sera étudié par une approche expérimentale. La mise en place de ces outils permettra de développer un programme de surveillance des bactéries multi-résistante à une échelle plus globale de la santé en Normandie (i) en attribuant les sources qui proviennent de l'interface entre les humains, les animaux et leurs écosystèmes et (ii) en permettant de prendre les mesures préventives les plus efficaces contre les contaminations croisées.</p>	<p>Escherichia coli is commensal enterobacteria of the gut flora that is frequently involved in human infections that can be very severe. For unknown reasons, some multidrug resistant (MDR) E. coli clones can cause epidemic outbreaks, demonstrating a particular ability to adapt to different hosts and environments. Our first aim will be to unravel the biodiversity and suspected emergence of epidemic clones in 300 multi-drugs resistant E. coli isolates cultured from infected or carrier patients hospitalized in the Caen and Rouen University Hospitals between 2015 and 2017 using a comparative genomics approach after whole genome sequencing (WGS). Genomic analyses (phylogeny based on nucleotidic polymorphisms) will be compared to phenotypic and clinical data in order to know the MDR E. coli clones that have spread in Normandy. The results will prompt the development of genomic surveillance tools to track the origin and the spread of emerging MDR bacteria in Normandy. Our second aim will be to identify the genetic determinants that allow the epidemic success of a particular MDR ST131 E. coli clone in Normandy. The ST131 clone is a worldwide spread E. coli clone. It is well adapted to the hospital environment and harbors various antibiotic resistance genes such as the CTX-M 27 beta-lactamase which is spreading in France. We will perform a genome-wide association study to identify genetic events associated with phenotypic traits of this clone in comparison with other ST131 clones. Processes involved bacterial adaptation to its human host will be analyzed by a WGS study of bacterial isolates recovered in the same patient through a long period of time. The phenotypic consequences of genomic modifications will be confirmed by directed mutagenesis in regards to biofilm formation and fitness costs. Understanding how bacteria adapt to their host and environment will allow the development of new preventive approaches of MDR E. coli infections and epidemic outbreaks</p>
<p>Le candidat devra avoir une expérience en analyse des génomes bactériens et avoir mené des études de génétique de populations microbiennes. Il devra savoir programmer des scripts simples afin d'analyser des jeux de données conséquents, devra être capable de construire des arbres phylogénétiques selon différentes méthodes (méthode des distances, de maximum de vraisemblance, inférences bayésiennes) et devra connaître les bases de leur interprétation. Il doit aussi avoir une expérience de laboratoire et des techniques utilisées en bactériologie. Le candidat recherché doit avoir une formation médicale (de préférence biologiste médical) ayant une formation en bioinformatique.</p>	<p>Genetics. He will need basic knowledge in scripts writing. He will have to manage different phylogeny methods (neighbor-joining, maximum likelihood, bayesian approach...), and know how to interpret them. He must know standard bacteriological technics. The candidate should have a medical education (in preference in a Microbiological laboratory) as well as bioinformatics skills.</p>

Unité de recherche	Unité Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements (ABTE)
Sujet de thèse	Passage transcutané de phtalates présents dans les gants à usage professionnel et effet toxique sur le système vasculaire : approche in vitro
Christelle Monteil et Michel Guerbet christelle.monteil@univ-rouen.fr / michel.guerbet@univ-rouen.fr Tél. : 02.35.14.84.75 / 02.35.14.86.11	

<p>Les perturbateurs endocriniens (PE) représentent un problème majeur de santé publique. Parmi les différentes substances présentant une activité PE, les phtalates constituent une famille particulièrement importante. De par leurs propriétés, les phtalates sont retrouvés dans de multiples objets en matière plastique et notamment dans le matériel médical et les équipements de protection, en particulier les gants. Le DEHP, plastifiant majoritaire des gants jusqu'à un passé proche, a été classé comme reprotoxique et PE, impliquant son interdiction dans certains produits, ce qui a conduit les fabricants à utiliser des plastifiants alternatifs pour lesquels les données métrologiques et toxicologiques sont très limitées. Le port de gants, associé au phénomène de sudation pourrait conduire à un relargage de ces plastifiants qui risquent de passer la barrière cutanée et se retrouver dans la circulation générale. La voie d'exposition cutanée reste cependant encore très peu explorée alors que des études ainsi que les premiers résultats de notre équipe indiquent la présence de 3/7 phtalates, dont le DEHP, pouvant être relargués lors du port de gants et traverser la peau après métabolisation. Les effets de ces molécules sur l'endothélium vasculaire ne sont pas connus bien que des études épidémiologiques mettent en évidence un lien entre l'exposition aux phtalates et le développement de pathologies cardiovasculaires. Par conséquent, les objectifs de ce projet sont : 1/ Evaluer les capacités de relargage de phtalates par des gants et étudier le passage transcutané de ces molécules et leur métabolisme cutané. Ce volet analytique fera appel à différentes méthodes orthogonales présentes dans l'équipe et en collaboration (GRITALille) 2/ Evaluer les effets toxiques de ces molécules sur des cellules endothéliales in vitro, associées à l'exploration de mécanismes d'action moléculaires pouvant être mis en jeu dans le développement de pathologies vasculaires.</p>	<p>Endocrine disruptors (ED) are a major public health problem. Among the various chemicals with Edactivity, phthalates are a particularly important family. Phthalates are found in multiple objects made of plastic material and in particular in medical-grade plastics, as gloves. DEHP, the majority plasticizer of gloves until a near past, was classified as reprotoxic and ED, and consequently DEHP is being replaced by alternative molecules for which metrological and toxicological data are very limited. The wearing of gloves, associated with the phenomenon of sweating could lead to a release of these plasticizers, which risk to cross the cutaneous barrier, to be metabolized, and to induce toxic effects. However, the cutaneous exposure remains still little explored while studies as well as the first results of our team indicate the presence of phthalates, such as DEHP, which could be released during the wearing of gloves and to cross the skin after metabolism. At the toxicological level, phthalates and their metabolites can induce multiple effects and contribute to the development of chronic pathologies such as cardiovascular diseases whose mechanism (s) involved are still unknown. Therefore, the objectives of this project are : 1 / To evaluate the capacities of phthalate release by gloves and to study the transcutaneous passage of these molecules and their cutaneous metabolism. 2 / To evaluate the toxic effects using endothelial cell culture, associated with the study of molecular mechanisms involved in the vascular diseases.</p>
<p>Ce sujet fait appel à des connaissances en chimie analytique, biologie cellulaire, toxicologie et biochimie. Le doctorant aura à sa disposition les équipements disponibles au laboratoire ou sur des plateformes et bénéficiera d'un encadrement de qualité dans les thèmes et techniques utilisées.</p>	<p>This topic needs knowledge in analytical chemistry, cell biology, toxicology and biochemistry. The PhD student will have access to the equipment available in the laboratory or on platforms and receive quality training in themes and techniques.</p>

Unité de recherche	Unité Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements (ABTE)
Sujet de thèse	Interactions bactériophages-bactéries au sein des communautés microbiennes des aliments fermentés
Jean-Michel PANOFF Jean-michel.panoff@unicaen.fr Tél. : 02 31 56 54 29	

<p>Les communautés bactériennes des produits alimentaires fermentés sont connues pour leurs propriétés technologiques et leur potentielle santé. Les bactériophages (phages), virus spécifiques des bactéries, ciblent directement ces dernières ; ils sont ainsi suspectés d'avoir un rôle dans la construction et les fluctuations des écosystèmes microbiens auxquels ils sont associés. Un manque flagrant de données existe néanmoins en ce qui concerne l'impact des communautés de phages, ou phageome, au sein des écosystèmes alimentaires. Ce projet vise à comprendre les mécanismes d'interaction phages-bactéries gouvernant les équilibres microbiens au sein des aliments fermentés, et influençant, par conséquent, la qualité du produit fini. Le premier enjeu de ce travail sera de comprendre comment le phageome d'un aliment fermenté influence la construction et l'évolution des équilibres entre populations microbiennes. Ceci sera mis en œuvre par le développement de communautés microbiennes modèles pour l'étude spécifique de ces équilibres phages-bactéries. Dans un deuxième temps, l'impact des phages sur l'activité d'une communauté bactérienne, par l'étude de la réponse transcriptomique bactérienne au stress phagique en conditions mimant l'aliment, sera décrypté. Un dernier volet consistera, en lien avec les projets nationaux MetaPDOcheese et 3/8 ADAMOS, à corréler la diversité du phageome à la diversité des communautés bactériennes d'aliments fermentés par séquençage global des communautés bactériennes et de phages à différentes étapes du processus pour comprendre de manière plus globale comment évoluent et se construisent ces deux communautés dans le temps. En résumé, ce projet apportera de nouvelles connaissances relatives aux communautés microbiennes alimentaires pour leur maîtrise durable à long terme, en prenant en compte le rôle des phages dans les équilibres microbiens, ce qui n'a encore jamais été étudié dans les aliments jusqu'à présent</p>	<p>Bacterial communities of fermented foods are well known for their technological and health potentialities. As bacteriophages (phages), the viruses of bacteria, directly target bacteria, they are suspected to have an impact in driving and shaping the microbial ecosystems to which they are associated. A dramatic lack of data exists regarding the impact of phage communities, the phageomes, within the food ecosystems. This project aims at studying the mechanisms driving phage-bacteria interactions and, consequently, the microbial equilibria within fermented foods, impacting the quality of the final product. The first objective of this work will be to understand how the phageome influences the construction and the evolution of the microbial populations in fermented foods. This will be implemented by the design of model microbial communities for the specific study of phage-bacteria equilibria. Over a second phase, the impact of phages on the behavior of a bacterial community will be assessed thanks to the study of the bacterial transcriptomic response when challenged with phages in conditions mimicking the fermented food environment. Another part of the project, connected to the national research programs MetaPDOcheese and ADAMOS, will focus on correlating the phageome diversity and the bacterial diversity through the generation and analysis of next generation sequencing data in fermented foods at different stages of the manufacturing process. This will aim at understanding the temporal construction of these two microbial communities and the links that exist between them. To conclude, this project will bring insights into food microbial communities for their sustainable control in the long run, taking into account the role of phages in microbial equilibria which has never been explored in foods so far.</p>
<p>Titulaire d'un Master 2 en microbiologie et/ou agroalimentaire ou équivalent, avec une expérience en laboratoire de recherche ou R&D. Une connaissance des bactériophages et une expérience pratique de leur manipulation est fortement souhaitée. Le(la) candidat(e) doit posséder de solides bases scientifiques afin de pouvoir entreprendre les travaux de thèse avec une approche pluridisciplinaire (microbiologie, biochimie, biologie moléculaire), ainsi qu'un esprit créatif et des capacités d'autonomie et relationnelles. Sont attendues rigueur, bonne maîtrise de l'anglais, et bonnes capacités rédactionnelles ainsi que de communication.</p>	<p>Master 2 degree in microbiology or agroindustry or equivalent, with previous work experience in a research or R&D laboratory. Previous work with bacteriophages would be an advantage. The candidate must have a solid scientific background in order to carry out this multi-disciplinary PhD work (microbiology, biochemistry, molecular biology). He/She has a creative mind, and good communication, organisation and interpersonal skills. He/She is meticulous, with a good level in English and writing skills.</p>

Unité de recherche	Inserm U1239 DC2N
Sujet de thèse	Étude du rôle de la SELENOT dans le contrôle hypothalamique de l'homéostasie énergétique
Isabelle LHIRMANN isabelle.lihrmann@univ-rouen.fr Tél. : 02 35 14 66 26	

<p>Les neurones à proopiomélanocortine (POMC) hypothalamiques constituent un nœud anorexigène critique dans le système nerveux central. Ils maintiennent l'équilibre énergétique en libérant des neuropeptides bioactifs qui affectent directement la dépense énergétique et le comportement alimentaire. Ils sont aussi sollicités en réponse à différents signaux directement liés à l'état nutritionnel, comme la restriction alimentaire, un régime riche en graisses (HFD), ou un traitement à la leptine [1]. Chez les sujets obèses, il a été montré que la résistance à la leptine est liée à un défaut de production d'α-MSH, au stress du réticulum endoplasmique (RE) et à la voie UPR 'unfolded protein response' [2-4]. Nos résultats récents ont révélé que la SELENOT (sélénoprotéine T), une nouvelle thiorédoxine localisée dans le RE, réduit le stress du RE dans des cellules sécrétantes, via son rôle dans la N-glycosylation et la maturation post-traductionnelle des prohormones [5]. De plus, la SELENOT est induite par la leptine dans les neurones à POMC (résultats préliminaires), suggérant une réponse adaptative pour améliorer la protéostasie dans ces neurones. Ces observations posent la question du rôle de la SELENOT dans la voie de signalisation de la leptine dans les neurones à POMC du noyau arqué en conditions physiologique et physiopathologique, i.e. leptinorésistance et obésité qui touche 30% de la population mondiale. Les différentes étapes de ce travail de thèse consisteront à : i) produire et caractériser une lignée de souris invalidées pour la SELENOT dans les neurones à POMC exprimant la tdTomato Pomc-cre::SELENOTfl/fl::tdTomato, ii) comparer la production et la maturation de la POMC suite à une administration intrapéritonéale de leptine ou à la prise d'un régime hyperlipidique (HFD) chez les souris Pomc-cre::tdTomato (WT) et Pomc-cre::SELENOTfl/fl::tdTomato ; iii) Etudier chez ces deux groupes de souris le stress du RE, la résistance à la leptine et les délais d'apparition de l'obésité associée à un régime HFD, et iv) étudier les aspects moléculaires dans un modèle cellulaire de neurones à POMC.</p>	<p>Hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons are a critical anorexigenic node in the central nervous system. They maintain energy balance by releasing bioactive neuropeptides that directly affect energy expenditure and eating behavior. They are also solicited in response to different signals directly related to nutritional status, such as dietary restriction, high fat diet (HFD), or leptin treatment [1]. In obese subjects, leptin resistance is associated with a defect of α-MSH production, ER stress and the unfolded protein response (UPR) [2-4]. Our recent results revealed that SELENOT (selenoprotein T), a novel thiorédoxin present in the ER, reduces ER stress in secretory cells through its role in N-glycosylation and post-translational processing of prohormones [5]. In addition, SELENOT is induced by leptin in POMC neurons, suggesting an adaptive response to enhance proteostasis. These observations raise the question of the role of SELENOT in the leptin signaling pathway in POMC neurons, in physiological and physiopathological conditions, i.e. leptin resistance and obesity that affects 30% of the world population. The different steps of this work will be to : i) produce and characterize a mouse line with a knockout of SELENOT in POMC neurons expressing tdTomato (POMC-cre::SELENOTfl/fl::tdTomato), ii) compare the production and maturation of POMC following an intraperitoneal administration of leptin or a hyperlipidic diet (HFD) in POMC-cre::tdTomato (WT) and POMC-cre::SELENOTfl/fl::tdTomato mice, iii) study ER stress, leptin resistance and onset of obesity associated with HFD in these two groups ; and iv) study the molecular aspects in a cellular model of POMC neurons.</p>
<p>Sur le plan théorique, le candidat devra avoir obtenu un Master en Neurosciences. Sur le plan pratique, il devra connaître les techniques classiques mises en œuvre pour étudier l'expression génique, aux niveaux de l'ARN et de la protéine (Qrt-PCR, WB, elisa, immunohistochimie). Il devra être autonome en culture cellulaire et avoir une expérience en imagerie cellulaire, microscopie confocale, vidéomicroscopie, 3DISCO).</p>	<p>At the theoretical level, the candidate has to hold a Master's degree in Neuroscience. At a practical level, he or she has to be familiar with the classical techniques used to study gene expression, both at RNA and protein levels (Qrt-PCR, WB, Elisa, immunohistochemistry). He or she has to be autonomous in cell culture and also have notions of cellular imaging (confocal microscopy, videomicroscopy, 3DISCO).</p>

Unité de recherche	U 1245 INSERM GPMCMD
Sujet de thèse	Modifier l'équilibre redox des cellules tumorales pour augmenter ou restaurer leur sensibilité aux chimio- et radiothérapies
Brigitte SOLA brigitte.sola@unicaen.fr Tél. : 02.31.06.82.10	

<p>L'objectif principal de ce projet est de tester les effets additifs/synergiques des inhibiteurs de protéasome et des radiations en combinaison avec des molécules qui modifient l'équilibre redox des cellules tumorales en générant des ROS (espèces réactives de l'oxygène). Les anti-cancéreux capables de générer des ROS directement ou indirectement (inhibiteurs du protéasome, radiations) montrent une bonne efficacité mais elle s'accompagne de toxicité et souvent de résistance. Les ROS sont générés dans la cellule soit par une augmentation de l'activité mitochondriale et/ou l'activation des complexes NOX (NADPH oxydases), d'une part, soit par l'inhibition des systèmes antioxydants, d'autre part. Nous nous proposons de modifier l'équilibre redox des cellules tumorales en ciblant les systèmes antioxydants et d'analyser en quoi ce déséquilibre pourrait augmenter les effets pro-apoptotiques obtenus avec les molécules utilisées en clinique et les radiations. Afin de valider notre hypothèse, nous analyserons, dans un premier temps, la réponse des cellules de myélome multiple, et de lymphome à cellules du manteau, modèles tumoraux qui répondent parfaitement à l'induction de ROS par les inhibiteurs de protéasome.</p> <p>Notre travail pourrait fournir la base à l'introduction de nouvelles molécules comme options thérapeutiques en combinaison avec les inhibiteurs de protéasome dans le traitement des MM et des MCL. Mais plus généralement, la question de savoir s'il faut antagoniser ou, au contraire, promouvoir un stress oxydant dans une stratégie thérapeutique n'est pas encore résolue. On peut imaginer pour l'ensemble des patients présentant un cancer hématologique touchant le lignage B, un traitement pro-oxydant afin d'amplifier la réponse aux inducteurs d'apoptose : drogues ou radiations dont on sait qu'un des mécanismes d'action de ces molécules passe par la génération de ROS. Cibler le métabolisme redox dans les cellules tumorales pourrait être une stratégie prometteuse.</p>	<p>The main objective of this project is to test the additive/synergistic effects of proteasome inhibitors and radiation in combination with molecules that modify the redox equilibrium of tumor cells by generating ROS (reactive oxygen species). Anti-cancer drugs capable of generating ROS directly or indirectly (proteasome inhibitors, radiation) show good efficacy but it is accompanied by toxicity and often resistance. ROS are generated in the cell either by an increased mitochondrial activity and/or the activation of NOX complexes (NADPH oxidases), on the one hand, or by the inhibition of antioxidant systems, on the other hand. We propose to modify the redox equilibrium of the tumor cells by targeting the antioxidant system and to analyze how this imbalance could increase the pro-apoptotic effects obtained with the molecules used in clinic and the radiations. In order to validate our hypothesis, we will analyze the response of multiple myeloma and mantle cell lymphoma cells, as cell models because they respond perfectly to the induction of ROS by proteasome inhibitors.</p> <p>Our work could provide the basis for introducing new molecules as therapeutic options in combination with proteasome inhibitors in the treatment of MM and MCL. But more generally, the question of whether to antagonize or, conversely, promote oxidative stress in a therapeutic strategy is not yet resolved. For all the patients presenting a hematological cancer of the B-cell lineage, one can imagine a pro-oxidant treatment in order to amplify the response toward the inducers of apoptosis : drugs or radiations which are known to generate ROS. Targeting redox metabolism in tumor cells could be a promising strategy.</p>
<p>Titulaire d'un Master 2 en biologie Maîtrise de la culture cellulaire et des principales techniques de biologie cellulaire et moléculaire (ex : analyse de la prolifération, de l'apoptose, de l'adhérence et de la migration ; techniques de transfection de cellules eucaryotes). Maîtrise de certaines techniques de microbiologie (transformation bactérienne, clonage, système d'expression) et de biochimie des protéines (immunoblot, systèmes rapporteurs).</p>	<p>MSc in biology Knowledge of cell culture and cell biology technics (proliferation, apoptosis, adhesion, migration assays and eukaryotic cells transfection). Knowledge of molecular biology technics : bacteria transformation, cloning, expression systems).</p>

Unité de recherche	Inserm U1239 DC2N
Sujet de thèse	Contribution à la caractérisation du récepteur de l'ODN, un neuropeptide clé dans la régulation centrale du métabolisme énergétique et de la protection du SNC face au stress oxydatif.
Jérôme Leprince jerome.leprince@univ-rouen.fr 02 35 14 61 32	

<p>L'ODN est un puissant gliopeptide anorexigène (De Mateos et al. 2001). En particulier, des travaux réalisés au laboratoire, à la base du projet ANR EZICROM piloté par le Dr J. Leprince, indiquent que l'ODN participe à l'intégration hypothalamique des variations de la glycémie via l'activation des neurones à POMC (Lanfray et al. 2013). L'ODN exerce aussi des effets glio- et neuroprotecteurs très puissants (Kaddour et al. 2013 ; Ghouili et al. 2018). Nous avons de fait montré que dans un modèle de maladie de Parkinson, l'ODN protège la dégénérescence des neurones dopaminergiques en réduisant le stress oxydatif et la réponse inflammatoire (Bahdoudi et al. 2018). Ces effets de l'ODN sont relayés par l'activation d'un RCPG, actuellement non caractérisé, qui pourrait constituer à terme la cible de nouveaux traitements des dysfonctions métaboliques et des maladies neurodégénératives.</p> <p>Le projet de thèse consiste à valider des RCPG candidats potentiels de l'ODN ou, si ces cibles sont finalement écartées, à identifier et à caractériser de nouveaux candidats. Après identification de ce RCPG, le(a) doctorant€ poursuivra ses travaux en déterminant par hybridation in situ et analyse immunohistochimique sa distribution neuroanatomique. Afin de valider l'implication du récepteur dans la régulation du métabolisme énergétique et le contrôle du stress oxydatif, des explorations fonctionnelles seront réalisées avec une lignée de souris transgéniques déficientes pour ce RCPG qui sera développée à l'aide de la technologie CRISPR-Cas9 si les animaux ne sont pas déjà disponibles.</p> <p>En parallèle et pour assurer la réussite de la thèse même si le récepteur n'était pas identifié, le(a) doctorant€ évaluera l'impact d'une mutation du gène précurseur de l'ODN sur l'homéostasie énergétique et le développement de différentes maladies neurodégénératives (Huntington, Alzheimer...), ceci avec un modèle de souris développé dans le cadre du projet EZICROM (CRISPR-Cas9).</p>	<p>ODN is a potent anorexigenic gliopeptide (De Mateos et al. 2001). In particular, recent data obtained in the lab supporting the ANR project EZICROM indicate that ODN participates in the hypothalamic integration of variations in glycemia via the activation of POMC neurons (Lanfray et al. 2013). ODN also exhibits potent glio- and neuroprotective effects (Kaddour et al. 2013 ; Ghouili et al. 2018). Indeed, we have recently shown that ODN protects the degeneration of dopaminergic neurons by reducing oxidative stress and inflammatory response in a rodent model of Parkinson's disease (Bahdoudi et al., 2018). These potent effects are mediated through a still unknown G protein-coupled receptor (GPCR) which could be the target of new treatments for metabolic disorders and neurodegenerative diseases.</p> <p>The present PhD project consists in the validation of GPCR currently considered as putative receptors for ODN or, if these targets are eventually discarded, in contributing to the identification, characterization and validation of new candidates.</p> <p>After identifying this GPCR, the PhD student will continue his/her work by determining the neuroanatomical mapping of the ODN receptor by in situ hybridization and immunohistochemical analyses. In order to further validate the involvement of this GPCR in the regulation of energy metabolism and control of oxidative stress, functional explorations will be carried out on GPCR-deficient transgenic mice which will be developed using the CRISPR-Cas9 technology if not available. In parallel and to ensure the success of the thesis even if the GPCR was not identified, the PhD student will investigate the outcomes of a mutation in the ODN precursor on the energetic homeostasis and development of various neurodegenerative diseases (Huntington, Alzheimer) of CRISPR-Cas9 transgenic mice developed within the EZICROM project.</p>
<p>Le(a) candidat€ recruté€ devra avoir une formation scientifique avec des connaissances approfondies dans le domaine des neurosciences et de la neuroendocrinologie au niveau Master 2. Une formation en expérimentation animale serait un atout supplémentaire. Dans le cadre de ce projet, le(a) candidat€ développera des recherches autour d'approches de biologie cellulaire et moléculaire, de biochimie et de physiologie. Des compétences dans ces domaines sont donc nécessaires. En outre, il (elle) participera à l'avancée des travaux entrepris dans le cadre de l'ANR et/ou en collaboration avec des laboratoires internationaux. Une pratique satisfaisante de l'anglais écrit et parlé est vivement souhaitée.</p>	<p>The applicant should have a sound scientific background with cutting-edge knowledge in the field of neurosciences and neuroendocrinology at Master 2 level. Training in animal experiments would be an additional asset. In his/her project, the applicant will develop cellular and molecular biology, biochemical and physiological approaches. As part of this project, he (she) will also participate in the global ANR project as well as to related international collaborative efforts on the ODN system. A satisfactory practice of written and spoken English is highly desirable.</p>

Unité de recherche	Inserm U1239 DC2N
Sujet de thèse	Etude des mécanismes neurodéveloppementaux contribuant au comportement hyperactif chez la souris déficiente en Sélénoprotéine T – implications pour l'étiologie du TDAH.
Isabelle LHIRMANN isabelle.lihrmann@univ-rouen.fr Tél. : 02 35 14 66 26	

<p>Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH ou ADHD) constitue le trouble comportemental le plus fréquent chez les enfants et les adolescents (6-7% des enfants en âge scolaire). Au niveau neuroanatomique, ce trouble se caractérise par des anomalies du développement cortical associées à des défauts de connectivité. Le TDAH fait partie des troubles du développement dont l'étiologie dépend de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux, et pour lequel aucun traitement préventif ou curatif n'est disponible. Bien qu'il s'agisse d'un trouble multifactoriel, la dérégulation de l'homéostasie redox constituerait un élément central de ces atteintes. Au sein du laboratoire DC2N, nous avons identifié une nouvelle protéine à sélénium, la Sélénoprotéine T (SELENOT), exprimée dans le système nerveux en développement. La SELENOT appartient à une famille d'enzymes impliquées dans le contrôle de l'homéostasie redox. L'invalidation conditionnelle de cette protéine chez la souris se traduit par des altérations neuroanatomiques pendant la période postnatale, accompagnées par des anomalies comportementales chez l'adulte telles qu'une hyperactivité. Dans le cadre de ce projet, nous analyserons le rôle de la SELENOT dans les mécanismes de neurogenèse corticale et dans la migration des neurones excitateurs et des interneurons inhibiteurs, ainsi que leur différenciation in vivo. Parallèlement, en vue de relier les voies neuroanatomiques aux déficits fonctionnels observés chez le KO, nous étudierons par ultramicroscopie la densité et la localisation des réseaux dopaminergiques, sérotoninergiques et GABAergiques dans les structures cérébrales d'intérêt. Enfin, nous testerons le potentiel protecteur d'un traitement par un peptide dérivé de la SELENOT dans ces modèles. Ainsi, l'étude des mécanismes de neuroprotection contre le stress oxydant chez la souris pourrait apporter des éléments nouveaux en vue de contribuer à expliquer, puis prévenir, le TDAH.</p>	<p>Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) represents the most frequent behavioral syndrom in children and adolescents (6-7% of school-age children). In terms of neuroanatomy, this disorder is characterized by abnormal cortex development, associated with defects in connectivity. ADHD belongs to neurodevelopmental disorders whose etiology depends on interactions between genetic and environmental factors, for which no preventive or curative treatments are available. Although this disorder is multifactorial, dysregulation of redox homeostasis appears to constitute a key feature in these afflictions. Within DC2N laboratory, we have identified a new selenium-containing protein, Selenoprotein T (SELENOT), which is expressed in the developing nervous system. SELENOT belongs to a family of enzymes involved in the regulation of redox homeostasis. Conditional invalidation of this protein in mice leads to neuroanatomical alterations during postnatal development, associated with behavioral abnormalities at adulthood, including hyperactivity. In this project, we will analyze SELENOT function in cortical neurogenesis, and in the migration of excitatory and inhibitory neurons, as well as their differentiation. In parallel, to relate neuroanatomical paths to the functional deficits detected in the SELENOT KO, we will use ultramicroscopy to measure the densities and localization of dopaminergic, serotonergic and GABAergic networks in the brain structures of interest. Finally, we will test the protective potential of a SELENOT-derived peptide in these models. Therefore, the study of neuroprotective mechanisms against oxidative damage in mice should provide valuable information in order to understand the etiology, and ultimately to prevent ADHD.</p>
<p>Le (la) candidat(e) motivé(e) devra présenter une formation initiale en master 2 biologie, avec un intérêt pour les neurosciences et/ou la biologie du développement. Il (elle) devra posséder des compétences pratiques dans l'utilisation de techniques conventionnelles de laboratoire (connaissance de modèles transgéniques, Qpcr, immunohistologie, imagerie cellulaire...).</p>	<p>The applicant will hold a master 2 in biology, with an interest in neurosciences and/or developmental biology. He/she will present practical skills in the use of standard laboratory techniques (knowledge of transgenic models, Qpcr, immunohistochemistry, cell imaging...).</p>

Unité de recherche	EA4312 Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM)
Sujet de thèse	Etude de l'effet anti-biofilm des peptides natriurétiques sur des souches cliniques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> validation in vivo. Recherche du meilleur candidat peptide.
LESOUHAITIER Olivier olivier.lesouhait@univ-rouen.fr Tél. : 06 25 89 61 48	

<p>Nous avons démontré que le C-type Natriuretic peptide (CNP) possède une forte activité anti-biofilm vis-à-vis de la bactérie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ce après liaison à une protéine bactérienne AmiC, qui joue un rôle de senseur chez <i>P. aeruginosa</i>. La protéine AmiC est codée par le gène <i>amiC</i>, gène qui appartient à l'opéron <i>ami</i>. Après liaison du CNP à ce senseur bactérien la protéine AmiR est libérée et active la transcription de tout l'opéron <i>ami</i>. Le produit final de cet opéron, l'enzyme amidase AmiE est alors sur-exprimée. Nous avons montré que cette enzyme inhibe la formation du biofilm de <i>P. aeruginosa</i>, expliquant en partie, l'effet du CNP sur cette bactérie, et nous avons observé qu'AmiE bloque totalement la virulence de <i>P. aeruginosa</i> en utilisant plusieurs modèles dont celui d'infection aigüe chez la souris. Ces données font des peptides natriurétiques une excellente arme de blocage à la fois du biofilm de <i>P. aeruginosa</i> et de la virulence de cette bactérie. L'objectif de ce projet de thèse est d'évaluer parmi, les autres peptides natriurétiques (hormones humaines ou peptides natriurétiques-like isolés du venin de serpent) celui ou ceux qui pourraient avoir un effet plus intéressant (plus forte baisse du biofilm et concentration la plus basse. Dans un premier temps, l'activité anti-biofilm des peptides natriurétiques (CNP, ANF, DNP, lébétines) sera évaluée sur des souches cliniques de <i>P. aeruginosa</i> isolées de patients 3/10 atteints de mucoviscidose et souffrant d'une infection chronique. Le mécanisme d'action (dépendant ou indépendant de l'opéron <i>ami</i>) du ou des peptides les plus actifs sera déterminé par une double approche de transcriptomique (au LMSM, MiSeq) et protéomique (Plate-Forme PISSARO, Orbitrap). Enfin, nous évaluerons, en collaboration avec le Dr Caillon (CHU Nantes), l'impact du peptide le plus actif sur la formation du biofilm in vivo sur modèles murins par une double approche : peptides seuls et en combinaison avec un antibiotique (ciprofloxacine).</p>	<p>We have recently demonstrated that the C-type natriuretic peptide (CNP) possesses a strong anti-biofilm activity after binding on the <i>P. aeruginosa</i> AmiC sensor protein. The AmiC protein is encoded by <i>amiC</i> gene which belongs to <i>ami</i> operon. After CNP binding to AmiC, the regulator \squaremi Ris released and promotes transcription of the whole <i>ami</i> operon. The final product of the <i>ami</i> operon is the aliphatic amidase AmiE which is over-expressed after <i>P. aeruginosa</i> exposition to CNP. We have shown that first AmiE inhibits <i>P. aeruginosa</i> biofilm formation, explaining at least in part the CNP effect's on this bacteria and secondly we observed that AmiE totally blocks <i>P. aeruginosa</i> virulence using several model of infection including mouse acute infectious model. These data suggest that natriuretic peptides could be a strong weapon to counteract both <i>P. aeruginosa</i> biofilm and bacterial virulence. The main objective of this thesis project is to identify, among natriuretic peptides (human hormones or natriuretic peptides-like isolated from various snake venom), which one could have the most interesting potential in term of anti-biofilm activity and concentration used. The anti-biofilm activity of natriuretic peptides (CNP, ANF, DNP, lebetins) will firstly be determine using <i>P. aeruginosa</i> clinical isolates collected from cystic fibrosis patients suffering from chronic infection. The mechanism of action (needing <i>ami</i> operon involvement or not) of the natriuretic peptides will be investigated using both transcriptomic approach (MiSeq from LMSM) and proteomic approach (PISSARO Platform, orbitrap). We will then validate in vivo the activity of the best peptide candidate. To reach this objective, we will evaluate impact of peptide (alone or in combination with ciprofloxacin) on biofilm using mouse chronic infectious model in collaboration with Dr Caillon's team (CHU Nantes).</p>
<p>Le candidat devra posséder des connaissances transdisciplinaires, avec une compétence soit en microbiologie soit en biologie cellulaire des cellules eucaryotes. Le candidat devra posséder une connaissance théorique de la Microbiologie et de la Biologie Moléculaire et maîtriser l'utilisation d'un microscope confocal à balayage laser. Le candidat devra maîtriser l'anglais et présenter les qualités nécessaires au travail en équipe. La connaissance de la langue française n'est pas une condition obligatoire</p>	<p>We are looking for a candidate with skills both in microbiology and eukaryotic cells. The candidate should possess a great skill in microbiology, molecular biology and in tools using for cellular and molecular identification (confocal microscopy, Qrt-PCR). Skills in animal experimentation will be appreciate. The candidate should also have very good communication skills (in English) and good capacities to work with other people. Knowledge of French would be useful but is not required.</p>

Unité de recherche	EA 4312 Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM)
Sujet de thèse	Développement de la Phagothérapie pour lutter contre la Bactériose de la Laitue
QUILLET Laurent laurent.quillet@univ-rouen.fr Tél. : 02 32 76 94 51	

<p>La Bactériose de la laitue est une maladie infectieuse d'origine bactérienne qui provoque des dégâts pouvant aller jusqu'à la destruction de la récolte. La bactérie <i>Xanthomonas hortorum</i> pv. <i>Vitians</i> (Xhv) est responsable de cette maladie (Sahinet Miller, 1995). En France, la maladie est en recrudescence et occasionne des dégâts très importants, particulièrement en régions Rhône-Alpes et Normandie. Actuellement, aucun traitement efficace contre la maladie n'existe. Ce projet aura pour objectif principal de rechercher les phages de Xhv, les caractériser, étudier les interactions et évaluer la co-évolution Xhv/phages, et, in fine, mettre au point un traitement par phagothérapie. Malgré des perspectives très intéressantes, peu de travaux utilisant cette technique de lutte contre les bactéries phytopathogènes ont été décrits (Lim et al., 2014). Les souches les plus virulentes de la bactérie Xhv seront tout d'abord isolées à partir de feuilles et de rhizosphère de laitues malades. Aucun phage de Xhv n'est connu à ce jour mais certains ont été identifiés dans des espèces proches (Balogh et al., 2008). Les phages de Xhv seront recherchés par plages de lyse, enrichis et purifiés. Leur structure sera étudiée en microscopie électronique. Les protéines de capsid seront analysées par analyse protéomique en spectrométrie de masse MALDI-TOF/TOF (LMSM), voire Orbitrap (Plateforme PISSARO). 3/8 L'analyse génomique s'appuiera sur les outils du Réseau Normand d'Analyse métagénomique bactérienne (RNAmb) gérés par le LMSM. Les phages les plus virulents seront sélectionnés et réunis en un cocktail de phages permettant des essais de protection des plantes contre le pathogène (études en serre avec la Plateforme Normand Serre dont le LMSM est partenaire), voire des études en champ (collaboration avec la Chambre d'Agriculture de la Seine Maritime). Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr. Bertolla (Univ. Lyon 1), qui travaille sur la maladie, et avec le Dr. Regeard (I2BC), spécialiste des phages.</p>	<p>Bacterial leaf spot of lettuce is a bacterial origin infectious disease which causes damages up to the destruction of the crop. The bacterium <i>Xanthomonas hortorum</i> pv. <i>Vitians</i> (Xhv) is responsible for this disease. In France, an upsurge of the disease was observed the last few years and causes extensive damage, in particular in Normandie and Rhône-Alpes regions. Nowadays, no treatment for disease control exists. This project will have for main objective to isolate phages against Xhv, to characterize them, to study the interactions and the co-evolution of Xhv/phages, and, in fine, to develop a new means of controlling this disease by phage therapy. In spite of very interesting perspectives, only a few studies using phage therapy have been described in the literature. Firstly, the most virulent Xhv bacterium strains will be isolated from contaminated leaves and rhizosphere. Until now, no phage against Xhv has been isolated, but phages against <i>Xanthomonas</i> genus have been described (Balogh et al., 2008). Phages of Xhv will be isolated by plaque assay technique, amplified and purified. Their structure will be studied by electronic microscopy. Capsid proteins will be analyzed by proteomic analysis by MALDI-ToF Mass spectrometry (LMSM), or Orbitrap mass spectrometer (Pissaro platform). Genetic analysis will be based on the equipment of the "Bacterial Metagenomic Analysis Network of Normandie" managed by the LMSM. The most virulent phages will be selected and combined in a phages cocktail to use them to protect plants against Xhv (the studies will be performed in the "Normandie greenhouse Platform" of which the LMSM is a partner), even studies in field in association with the Chamber of Agriculture of Normandie. This study will be realized in collaboration with F. Bertolla (Univ. Lyon 1) who works on this disease, and with C. Regeard (I2BC), a specialist of the phages.</p>
<p>Le candidat devra avoir un diplôme de master en Microbiologie. Compétences requises : •Compétences en Microbiologie Environnementale •Compétences en culture bactérienne et si possible en purification de phages •Compétences en biologie moléculaire – bases en métagénomique •Connaissances concernant les phages et la Phagothérapie •Bio-informatique •Très bon niveau en Anglais •Très bon esprit d'analyse, de synthèse et de créativité. •Autonomie, rigueur, et très bonne qualité relationnelle.</p>	<p>The candidate will have a diploma of Master's degree in Microbiology. Required skills : •Skills in Environmental Microbiology •Skills in bacterial culture and, if possible in phages purification •Skills in molecular biology-bases in metagenomic studies •Strong knowledge concerning phages and phage therapy •Tools computing •Very good level in English •Very good analytical mind and of synthesis •Autonomy, rigor •Very good relational quality</p>

Unité de recherche	IRSTEA/EA 1393 ECODIV
Sujet de thèse	Mécanismes d'installation d'espèces végétales exotiques envahissantes : effets sur les communautés végétales et fongiques en place et sur le fonctionnement du sol.
Estelle LANGLOIS / Lucie VINCENOT Estelle.Langlois@univ-rouen.fr / Lucie.Vincenot@univ-ouen.fr Tél. : 02-32-76-94-39 / 02-32-76-94-34	

<p>Les espèces exotiques (EE) qualifiées d'invasives sont reconnues comme le second facteur responsable de la perte de biodiversité à l'échelle mondiale. Sont considérées comme invasives les espèces qui, par leur prolifération dans les écosystèmes, y produisent des changements significatifs de composition spécifique, de structure ou de fonctionnement des communautés. Le caractère invasif d'une plante exotique est lié à sa capacité d'installation, de développement et d'exclusion des espèces indigènes, via son efficacité de dispersion et de colonisation de nouveaux milieux, couplée à sa capacité compétitive. Ce projet de thèse comprend deux volets, le premier correspondant à une approche insitu. Les hypothèses sont que les EE invasives ont des performances plus élevées que les natives, leur permettant d'être plus compétitives et que les EE affectent le fonctionnement du sol pouvant en retour optimiser leur propre développement. Dans un contexte de colonisation, les effets des EE sur les espèces natives seront recherchés en évaluant les capacités de germination, de croissance et de reproduction des natives par mesure de traits biologiques (biomasses, surface foliaire, effort de reproduction). Parallèlement, les effets des EE sur la qualité des interactions plante-champignons impliquées dans la croissance et la reproduction seront évalués le long de gradient de densité de colonisation par une description moléculaire des communautés fongiques, et par la mesure des taux de mycorhization (mutualismes) et d'infection racinaires fongiques des EE et des natives. En complément, l'effet des EE sur le fonctionnement des sols (dynamique du C et de l'N) sera évalué. Le second volet correspond à une approche ex situ en conditions contrôlées. L'hypothèse est que l'impact des EE se produit via la modification d'un équilibre existant entre communautés fongiques et communautés natives, et que l'effet n'est pas persistant dans le sol. Il s'agira de démêler les effets directs vs indirects des EE sur les interactions EE/champignons/ natives, en comparant le développement de graines natives sur sol colonisé vs jamais colonisé par l'EE, en présence ou non de propagules de l'EE. La réponse fonctionnelle des espèces natives et sera évaluée par la mesure de leurs traits biologiques et mycorhiziens. Les effets retour sur le fonctionnement des sols testés seront également suivis (dynamique C-N).</p>	<p>Invasive exotic species (ES) are acknowledged as the second most important driver of global biodiversity loss. Exotic species are considered as invasive when their proliferation in ecosystems leads to significant changes in communities' specific composition, structure or functioning. The invasive potential of ES is related to their abilities to establish, develop and exclude indigenous species, through dispersal and colonization capacities along with competitiveness. The Ph.D. project is bipartite, the first part corresponding to an in situ approach. The hypotheses are : 1) invasive ES perform better than native, allowing them to be better competitors ; and 2) invasive ES impact soil functioning, with potential feedback optimizing their own development. In a context of colonization, the impacts of ES on native species will be investigated through an evaluation of germination, development and reproductive capacities of native species by measurements of biological traits (e.g. biomass, leaf surface, reproductive effort). Also, the impacts of ES on the quality of plant-fungal interactions will be investigated along gradients of colonization density, with a molecular characterization (metabarcoding) of fungal communities, and by root measures of mycorrhization (mutualism) and fungal infection on ES and native species. The impact of ES on soil functioning will be evaluated through dynamics of soil C and N. The second part of the project is an ex situ approach in controlled conditions. The leading hypothesis is that the impact of ES is driven by a transient alteration of the balance between native plants communities and fungal communities. In order to disentangle ES direct and indirect effects on ES/native plants/fungi interactions, the development of native species will be compared in ES-colonized vs never-ES-colonized soils, with or without ES propagules. The functional response of native species and ES will be characterized by measures of their biological and mycorrhizal traits. Feedback effects on the functioning of tested soils will be evaluated as well through C and N dynamics.</p>
<p>Le/La candidate devra être issue d'une formation basée sur l'écologie générale. Il/Elle devrait notamment avoir de solides connaissances en écologie végétale et plus précisément sur les mécanismes de structuration des communautés et les processus d'interactions biotiques (e.g. compétition, mutualisme, facilitation) le long de gradients de contraintes. Une solide formation en botanique ainsi que des connaissances en sciences du sol (cycle de l'azote et du carbone) seront un plus dans le choix du/de la candidate. Le/La candidate devra montrer une très bonne aptitude au travail sur le terrain et une capacité à travailler en équipe. Le permis B est indispensable pour la réalisation de ce travail de thèse.</p>	<p>Candidate must be trained at M.Sc. degree level in general Ecology. In particular, he/she should have a strong knowledge in plant ecology and more specifically on mechanisms structuring communities and on biotic interactions (competition, mutualism, facilitation) along stress gradients. A strong background in Botany and in soil science (N and C cycles) will be a positive asset for the selection of the candidate. He/she must demonstrate a high level of ability for fieldwork and a very good capacity to work in relation with other people. Driving licence will also be essential for carrying out the Ph.D. fieldwork.</p>

Unité de recherche	EA 4358 GLYCO MEV
Sujet de thèse	Imagerie des glycomolécules pariétale par Click-Chemistry
Arnaud LEHNER arnaud.lehner@univ-rouen.fr Tél. : 02 35 14 66 90	

<p>La compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans la mise en place de la paroi se heurte au manque de méthode d'étude <i>in vivo</i> de la dynamique de sa biosynthèse et de son remodelage. La «click chemistry» permet d'entrevoir de nouvelles applications à l'étude de la dynamique pariétale. En effet, cette approche qui consiste à créer une liaison covalente entre une molécule d'intérêt et un traceur permettant de la détecter dans une cellule. La méthode de copper-catalyzed azide (N₃)-alkyne (Al) cycloaddition, appliquée aux sucres permet après l'incorporation de sucres modifiés (portant soit des fonctions N₃ ou Al) dans l'organisme biologique et leurs prises en charges par les voies métaboliques des cellules, leurs détections <i>in planta</i> après la création d'une liaison covalente à un fluorophore portant la fonction opposée (N₃ ou Al). Cette méthode a été mise au point avec succès récemment par le laboratoire Glyco-MEV sur la racine d'Arabidopsis et des cultures cellulaires de tabac (Dumont et al. Plant J. 2015 et 2016). Nous souhaitons désormais développer les méthodes alternatives qui consistent à remplacer le cuivre nécessaire à la réaction mais létal pour les cellules, par des composés modifiés de type cyclooctyne. Cette sonde a été utilisée avec succès sur des racines d'Arabidopsis (Hoogenboom et al. 2016) et des collaborations sont établies avec des chimistes spécialistes dans ce domaine (B. Vauzeille et A. Baron, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR CNRS Université Paris-Sud) pour développer cette stratégie. Le travail se fera sur les modèles cellulaires (racine, hypocotyle et tube pollinique) en utilisant des lignées d'Arabidopsis permettant un suivi de la dynamique des filaments d'actine (LifeAct-Megfp, Vidali et al. 2009) en présence ou en absence d'inhibiteur de la biosynthèse des polysaccharides. Nous pourrions ainsi localiser les polymères marqués et suivre par « pulse chase » leurs dépositions, leurs remodelages et possiblement leurs recyclages par endocytose qui représenterait une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans la mise en place de la paroi.</p>	<p>Recent development of Click chemistry represents a unique opportunity to extend our knowledge in plant glycobiology by direct and dynamic imaging of glycan/polysaccharide biosynthesis and remodeling. The Click-Chemistry consists of creating a covalent bond between a molecule of interest and a tracer to locate and / or detect the molecule on the surface and/or inside the cell. The method of copper-catalyzed azide (N₃) – alkyne (Al) cycloaddition can be applied to sugars and thus allowing, after feeding the biological organism with the modified sugars (carrying either N₃ or Al functions) and their incorporation in the metabolic pathways, their detections <i>in planta</i> after the creation of a covalent bond to the fluorophore bearing the complementary function (N₃ or Al). This methodology has been successfully developed by the Glyco-MEV lab on Arabidopsis root and tobacco cell-suspension cultures (Dumont <i>et al.</i>, Plant J. 2015 and 2016). We now aim to develop alternative copper-free methodologies with cyclooctyne probes to replace the copper which is lethal for the plant cells. This cyclooctyne probe has been successfully used on Arabidopsis roots with glucosamine-N₃ (Hoogenboom <i>et al.</i>, 2016) and collaborations have already been established with two chemists, specialists in this field (B. Vauzeilles and A. Baron, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR CNRS Université Paris-Sud) to develop this strategy. The work will be carried out on three models which are root, hypocotyle and pollen tube using genetically modified Arabidopsis plants allowing the dynamic imaging of actin cables (LifeAct-Megfp, Vidali <i>et al.</i>, 2009) in presence or not of inhibitors of glycan biosynthesis. The copper-free technique will allow the location of the polymers and the monitoring of their deposition, their remodeling and possibly their recycling by endocytosis using the “pulse chase”. This innovative imaging technique would allow a better understanding of the role of glycomolecules during cell growth.</p>
<p>Le (a) candidat devra justifier d'un diplôme de master 2 dans les domaines de la biologie végétale ou de l'imagerie cellulaire et d'une expérience en laboratoire académique d'au moins 6 mois. Des connaissances en Physiologie végétale, imagerie cellulaire, biochimie des polysaccharides de la paroi sont indispensables</p>	<p>The candidate must have a Master Degree (graduate) in the field of plant biology or cell imaging and must justify of at least 6 months of experience in an academic laboratory. Skills in Plant Physiology, cell imaging and biochemistry of plant cell wall polysaccharides are essential.</p>

Unité de recherche	UMR-S INSERM 1237 Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND) ; Equipe A: Tpa and neurovascular disorders
Sujet de thèse	Rôle des macrophages périvasculaires dans la physiopathologie de la sclérose en plaques
Fabian DOCAGNE et Marina RUBIO docagne@cyceron.fr / rubio@cyceron.fr Tél. : 02 31 47 01 02 / 02 31 47 01 55	

<p>Les macrophages périvasculaires (Perivascular Macrophages, PVM) forment une population de macrophages résidents caractérisés par leur localisation dans les espaces périvasculaires, où ils assurent la surveillance immunologique et contrôlent le trafic des neutrophiles. Les différents rôles des PVM en situations physiopathologiques restent mal compris. Des études chez l'animal ont montré que les PVM participent, dans les organes périphériques, à la réponse inflammatoire via la production de cytokines et chemokines pro-inflammatoires, et favorisent le recrutement et l'infiltration des neutrophiles (Faraco et al. 2016). La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC) présentant une composante auto-immune. Bien que les cellules immunitaires jouent un rôle central dans la pathologie de la SEP, leurs voies d'entrée vers le SNC et le décours temporel de cette entrée au cours de la SEP et ses modèles animaux restent encore mal comprises. L'hypothèse générale de ce projet est que les PVM pourraient jouer un rôle dans le recrutement et l'infiltration des cellules immunitaires au cours de la SEP. En appui de cette hypothèse, une étude antérieure a montré, dans un modèle de SEP chez le rat, que le nombre de PVM augmente avant l'apparition des symptômes, et que leur déplétion améliore le score neurologique (Polfliet et al. 2002). Cette étude constitue une preuve de concept intéressante mais n'a pas permis de conclure sur les aspects mécanistiques, notamment en ce qui concerne les liens entre PVM, infiltration d'autres cellules immunitaires participant au développement de la maladie, et apparition des symptômes. Ce sont ces aspects mécanistiques que nous souhaitons étudier dans ce projet.</p> <p>Pour cela, nous utiliserons des modèles de SEP (EAE chronique et récurrente-rémittente) dans lesquels nous appliquerons notamment des techniques d'imagerie telles que la microscopie biphotonique et l'IRM, technologies disponibles dans notre laboratoire.</p>	<p>Perivascular macrophages (PVM) are tissue macrophages that reside constitutively in the perivascular spaces of selected organs, such as brain and skin, wherein they exert a variety of homeostatic functions, including immune surveillance and neutrophil trafficking (Faraco et al., 2016). However, the different roles of PVM in physiopathological situations remain rarely studied and are therefore poorly understood. Animal studies have shown that PVMs are actively involved in the induction of inflammation in peripheral organs through the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, and play an important role in the recruitment and infiltration of neutrophils (Faraco et al., 2016). Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease that can occur in two forms: relapsing-remitting, in which patients experience relapse and remission; or primary progressive, in which the symptoms progress without remission. Although immune cells play a crucial role in MS pathology, their gateways to the CNS and the time course of their entry during MS and its animal models remains poorly understood. The general hypothesis of this study is that PVM participate in the recruitment and infiltration of immune cells during MS.</p> <p>In line with this, a previous study in a model of MS in rats has shown that the number of PVM increases before the onset of symptoms, and that their depletion improves the neurological score (Polfliet et al. 2002). This study is an interesting proof of concept but did not conclude on the mechanistic aspects, particularly with regard to the links between the PVMs, the infiltration of other types of immune cells involved in the development of the disease, and the appearance of symptoms. These mechanistic aspects will be tackled in this project. To do this, we will use models of MS (chronic and relapsing-remitting EAE) in which we will apply, in particular, imaging techniques such as two-photon microscopy and MRI, which are available in our laboratory.</p>
<p>Le candidat doit avoir (ou être en cours d'obtention) un diplôme de Master en Neurosciences, avec compétences solides en techniques d'immunohistologie et microscopie, ainsi que sur les bases de l'immunologie.</p>	<p>Neuroscience Master degree candidate with technical skills on immunohistochemistry and microscopy, and knowledge on the basis of immunology.</p>

Unité de recherche	Inserm UMR 1234 PANTHER
Sujet de thèse	Le récepteur P2X7 : une nouvelle cible dans les pathologies inflammatoires et dans l'immunité anti-tumorale
ADRIOUCH, Sahil sahil.adriouch@univ-rouen.fr Tél. : 02 35 14 85 43 / 06 67 81 25 52	

<p>Le récepteur P2X7, sensible à l'ATP extracellulaire, est exprimé par les cellules immunitaires (périphériques et intracérébrales), et par certaines tumeurs. Nos résultats ont démontré qu'il possède une activité pro-inflammatoire et une activité anti-tumorale, associée à l'inhibition des cellules immunorégulatrices et la stimulation des lymphocytes anti-tumoraux. Le projet s'intègre dans un programme financé par l'INCa (2015-2019, impliquant 2 unités Inserm et 2 unités CNRS) et dans une collaboration avec le Pr Koch-Nolte (Hambourg).</p> <p>L'objectif spécifique de ce projet doctoral est, sur le plan fondamental, de mieux comprendre le rôle du récepteur P2X7 dans l'inflammation et la carcinogénèse et sur le plan translationnel, d'évaluer son intérêt thérapeutique en utilisant des petites molécules chimiques et de nouveaux d'anticorps monoclonaux ou « nanobodies » capables de bloquer ou, de manière plus originale, de stimuler l'activité de ce récepteur.</p> <p>Sur le plan méthodologique, ces évaluations seront réalisées dans le modèle de la colite expérimentale aiguë, dans les modèles d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) et dans le modèle de carcinogénèse associée à la colite chronique (CAC). Elles se basent notamment sur une nouvelle approche (AAVnano), basée sur notre expertise dans le domaine des vecteurs AAV, et permettant de produire in vivo des nanobodies agonistes ou antagonistes permettant de moduler la fonction de P2X7 in vivo durant au moins 120 jours. Cette approche originale permettra de valider l'importance de P2X7 dans les modèles chroniques envisagés, inflammatoires et tumoraux, et de mettre en évidence son potentiel thérapeutique. L'accès, dans le cadre de nos collaborations, aux modèles d'invalidation tissu-spécifique (P2X7^{fl/fl}), nous permettra de préciser les compartiments cellulaires impliqués dans les effets anti-tumorales de P2X7 et de proposer dans un second des nanobodies bi-fonctionnelles ciblant sélectivement ces populations.</p>	<p>P2X7 receptor, sensitive to extracellular ATP, is expressed by immune cells (peripheral and intracerebral), and by some tumors. Our results have demonstrate its pro-inflammatory role and its anti-tumor activity, associated with the inhibition of immunoregulatory cells and the stimulation of anti-tumor T cells. The project is part of a funded project (INCa 2015-2019, involving 2 Inserm and 2 CNRS units) and of another collaboration with Prof. Koch-Nolte (Hamburg) that have developed anti-P2X7 single-chain antibodies.</p> <p>The specific objectives of this doctoral project is, at the fundamental level, to better understand the role of the P2X7 receptor in inflammation and carcinogenesis and, at the translational level, to evaluate its therapeutic potential as a target. For that, we will use small chemicals and, more importantly, specific single-chain antibodies or « nanobodies » endowed with the capacity to block or, remarkably, to stimulate P2X7.</p> <p>These evaluations will be done in the acute colitis model, in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) models, and in the carcinogenesis model associated with chronic colitis (CAC). Our technical approach is notably based on a novel method (AAVnano), based on our skills and expertise in AAV vectors, allowing long-term expression of selected nanobody able to modulate (activate or inhibit) P2X7 activity in vivo for at least 120 days. This original approach will be used here to validate the importance of P2X7 in our chronic inflammatory and tumor models, and to evaluate its importance as a therapeutic target. Access to novel P2X7 tissue-specific KO models (P2X7^{fl/fl}), within our collaborators, will also allow us to determine the cellular compartments involved in the anti-tumor effects of P2X7 and to propose bi-functional nanobodies selectively targeting these populations.</p>
<p>Formation à l'expérimentation animale et au prélèvement d'organes. Modèles de colites expérimentales aiguë et chronique. Utilisation des vecteurs AAV in vivo. Modèles de tumeurs, carcinogénèse in situ et transfert adoptif de tumeur Analyse des réponses immunitaires par ELISA, ELISpot Immunophénotypage des cellules immunitaires par cytométrie en flux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Animal experimentation, dissection and tissues collection - Models of acute and chronic experimental colitis - Use of AAV vectors in vivo - Tumor models, based on in situ carcinogenesis and of adoptive tumor transfer - Analysis of immune responses by ELISA, ELISpot - Immunophenotyping of immune cells by flow cytometry

Unité de recherche	INSERM U1096, Endothélium, Valvulopathies & Insuffisance Cardiaque (EnVI)
Sujet de thèse	Evaluation préclinique d'une nouvelle approche du traitement de la décompensation aigüe de l'insuffisance cardiaque basée sur les modifications des processus d'O-GlcNacylation.
Dominique GUERROT dominique.guerrot@chu-rouen.fr Tél. : 06 07 16 03 08	

<p>L'exacerbation ou décompensation rapide de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) constitue un défi thérapeutique majeur, de par sa mortalité élevée, sa récupération incomplète des dysfonctions cardiovasculaires, ainsi que par l'absence de traitement efficace (Gheorghiade, 2009), puisque les traitements classiques de l'ICC sont inefficaces. Une meilleure compréhension des mécanismes déclencheurs et/ou de maintien de la décompensation devrait permettre le développement des nouveaux traitements ciblant spécifiquement cette complication de l'ICC.</p> <p>Des résultats obtenus dans le cadre de notre FHU REMOD-VHF, dans un modèle expérimental d'ICC compensée, démontrent qu'une modification de la balance phosphorylation/GlcNacylation des protéines cardiaques (Dubois-Deruy, 2016), via l'inhibition d'O-GlcNacAse par le Thiamet G, est associée de façon inattendue à une amélioration de la fonction cardiaque marquée déjà observée 6 heures après l'administration du Thiamet G. Ces résultats suggèrent que des modifications post-traductionnelles des protéines cardiaques pourraient être une nouvelle cible thérapeutique de la décompensation aigüe de l'ICC, du fait de la cinétique très rapide de l'effet bénéfique.</p> <p>Ce projet vise à évaluer les effets fonctionnels cardiovasculaires et les modifications post-traductionnelles des protéines cardiaques d'un inhibiteur d'O-GlcNacAse, le Thiamet G, dans un modèle expérimental de décompensation aigüe de l'ICC développée au sein de notre unité (Peschanski, 2016). Les déterminants moléculaires des modifications fonctionnelles observées seront évalués en collaboration avec l'U1167 – Institut Pasteur de Lille.</p> <p>En fonction des résultats obtenus, nous envisagerons d'autres approches pharmacologiques, se centrant sur une protéine cible de ces modifications moléculaires post-traductionnelles révélées, via</p>	<p>Rapid exacerbation of chronic heart failure (CHF), better known as acute cardiac decompensation, constitutes a major therapeutic challenge due to its high mortality, its incomplete recovery of the cardiovascular dysfunctions, as well as the absence of effective treatment. (Gheorghiade, 2009), since 'classic' treatments of CHF are ineffective. A better understanding of mechanisms triggering and/or maintaining acute decompensation should allow the development of the new treatments targeting specifically acute cardiac decompensation.</p> <p>Results, obtained within the Federation Hospitalo-Universitaire REMOD-VHF framework and using an experimental model of compensated CHF, demonstrate that a modification in the cardiac protein phosphorylation/GlcNacylation balance (Dubois-Deruy, 2016) induced by the inhibition of O-GlcNacAse with Thiamet G, is associated with an improvement of the cardiac function already observed 6 hours after Thiamet G administration. These results suggest that post-translational modifications of cardiac proteins, in particular O-GlcNacylation, could be a new therapeutic target in CHF and more specifically acute decompensation, due to the very rapid kinetics of the beneficial effect.</p> <p>This project aims to evaluate the cardiovascular functional effects and the post-translational proteins modifications due to inhibition of O-GlcNacAse with Thiamet G, using an experimental model of acute cardiac decompensation recently developed by our research unit (Peschanski, 2016). In parallel, the molecular determinants of the observed functional changes will be assessed within a collaboration with Inserm U1167 – Institut Pasteur de Lille.</p> <p>Depending on the results obtained, we will secondarily envisage other pharmacological approaches, targeting one or several identified post-translational modifications, via for example original therapeutic approaches such as AAV transfection, recently used in our group in collaboration with U1234 Rouen.</p>
<p>Evaluations échocardiographiques et hémodynamiques chez le petit animal.</p> <p>Evaluations de la fonction vasculaire chez le petit animal</p> <p>Réalisations de modèles animaux pathologiques.</p> <p>Analyse histo-morphométrique cardiaque et vasculaire.</p> <p>Techniques de biologie cellulaire.</p>	<p>Echocardiographic and hemodynamic assessment in small animals.</p> <p>Evaluations of vascular function in small animals</p> <p>Creation of pathological animal models.</p> <p>Histomorphological (cardiac and vascular) skills,</p> <p>Molecular biology techniques (western blot, PCR, etc.).</p>

Unité de recherche	INSERM U1096, Endothélium, Valvulopathies & Insuffisance Cardiaque (EnVI)
Sujet de thèse	Anomalies de l'adaptation cardiovasculaire de la polykystose rénale autosomique dominante : analyse du rôle de l'endothélium et impact thérapeutique d'un agoniste dopaminergique
Paul Mulder paul.mulder@univ-rouen.fr Tél. : 06 61 96 83 37	

<p>La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. Elle est liée à la mutation des gènes PKD1 ou PKD2, codant pour les polycystines 1 et 2, qui forment un complexe situé à la surface des cellules tubulaires et endothéliales, impliqué dans l'adaptation au shear stress (Lorthioir A et al, <i>Kidney International</i> 2015). Les patients PKRAD présentent à la fois une altération de l'adaptation cardiovasculaire à l'effort (Reinecke NL et al, <i>AJKD</i> 2014) et davantage d'anomalies structurelles et fonctionnelles après la création de fistules artérioveineuses (FAV) pour hémodialyse (Weyde W et al, <i>Clin Nephrol</i> 2004). Le mécanisme de ces anomalies est incompris. Nous émettons l'hypothèse que l'atteinte endothéliale de la PKRAD est responsable de ce phénotype et qu'il peut être amélioré par un agoniste dopaminergique. Pour tester cette hypothèse nous étudierons des souris dans lesquelles l'expression de Pkd1 est spécifiquement invalidée dans l'endothélium (VE-Cadh-CreERT2/Pkd1flox/flox) et leurs contrôles.</p> <p>PARTIE 1 : Adaptation à l'effort physique Epreuve d'effort sur tapis de course à intensité croissante, sans et avec administration d'un agoniste dopaminergique. Mesure de la vitesse maximale atteinte et de la distance totale. Mesures hémodynamiques invasives à l'effort par télémétrie. Au sacrifice : Biodisponibilité du NO, expression et phosphorylation d'Enos et AMPK, concentration de L-arginine. Etude du cil primaire endothélial par microscopie électronique.</p> <p>PARTIE 2 : Adaptation à la FAV Création d'une FAV aorto-cave, sans et avec administration d'un agoniste dopaminergique. Mesure des débits et dimensions de la FAV et de l'adaptation du débit cardiaque. Au sacrifice : Biodisponibilité du NO, expression et phosphorylation d'Enos, RTqPCR des facteurs d'adaptation vasculaire (Klf-2, HO-1, MCP-1, TGF-β, MMP-2, TIMP-1). Histologie et immunomarquage de la FAV pour des marqueurs de remodelage myofibroblastique (alpha-SMA, vimentine).</p>	<p>Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most frequent hereditary nephropathy. ADPKD is due to mutations in PKD1 or PKD2, encoding polycystins 1 and 2, which associate in a membrane complex implicated in adaptation to shear stress in tubular and endothelial cells (Lorthioir A et al, <i>Kidney International</i> 2015). ADPKD patients present both an impaired cardiovascular adaptation to exercise (Reinecke NL et al, <i>AJKD</i> 2014) and increased functional and structural anomalies after creation of arterio-venous fistulae (AVF) for hemodialysis (Weyde W et al, <i>Clin Nephrol</i> 2004). The mechanisms of these disorders remain elusive. We hypothesize that the endothelial abnormalities in ADPKD are responsible for this phenotype and that it can be improved by a dopaminergic agonist. To test this hypothesis we will study mice with a deletion of Pkd1 in endothelial cells (VE-Cadh-CreERT2/Pkd1flox/flox) and their counterparts.</p> <p>PART 1 : Adaptation to exercise Exercise on a treadmill, with progressive intensity, with and without a dopaminergic agonist. Measurement of the maximal speed and of the total distance. Invasive hemodynamic measurements by telemetry. At sacrifice : NO availability, expression and phosphorylation of Enos and AMPK, concentration of L-arginine. Analysis of the primary endothelial cilium by electron microscopy.</p> <p>PART 2 : Adaptation to AVF Creation of an aorto-cava AVF, with and without a dopaminergic agonist. Measurement of the dimensions and flow rates of the AVF and of the heart output. At sacrifice : NO availability, expression and phosphorylation of Enos, RTqPCR of vascular adaptation factors (Klf-2, HO-1, MCP-1, TGF-β, MMP-2, TIMP-1). Histology and immunostainings of the AVF for myofibroblastic remodeling markers (alpha-SMA, vimentin).</p>
<p>Nous recherchons un candidat extrêmement motivé pour mener à bien ce projet de Thèse de Sciences. Une expérience préalable en expérimentation animale est souhaitée. L'étudiant devra notamment être en capacité de gérer avec rigueur et efficacité la lignée de souris transgéniques Cre/Lox, maîtriser les techniques de biologie moléculaire et d'histologie conventionnelles et s'appuyer, selon ses acquis, sur notre expertise pour développer les modèles expérimentaux nécessaires à ce projet. L'acquisition préalable de connaissances solides en physiopathologie cardiovasculaire et rénale est indispensable. L'étudiant devra avoir été classé dans la première moitié de sa promotion de Master 2.</p>	<p>We are looking for an extremely motivated candidate to achieve this PhD project. The student will especially be able to manage efficiently the breeding of Cre/Lox mice, perform conventional molecular biology and histology techniques, and use the expertise present in our unit to acquire skills for the adequate experimental models. Solid basic knowledge in renal and cardiovascular pathophysiology is a prerequisite. The student must have been ranked in the first half of his/her Master 2 class.</p>

Unité de recherche	EA7450 (BIOTARGEN) et USC 957 INRA-ENVA (CIRALE BPLC)
Sujet de thèse	Thérapie cellulaire et acellulaire du cartilage chez le cheval via l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses ou de leurs exosomes. EXOSTEM.
Philippe Galera et Fabrice Audigié philippe.galera@unicaen.fr / fabrice.audigie@vet-alfort.fr Tél. : 06-15-44-59-16 / 06-03-97-16-56	

<p>L'incidence socio-économique de l'arthrose résulte du faible potentiel de réparation des chondrocytes et les thérapies réparatrices actuelles ne restaurent pas les propriétés du cartilage. Le sujet de thèse EXOSTEM fait suite au projet ANR-PROMOCART dans lequel a été développé un procédé breveté d'obtention d'un organoïde cartilagineux hyalin implantable par arthroscopie. Cette stratégie innovante, basée sur les propriétés thérapeutiques des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses (CSM), définies pour les lésions chondrales humaines, est transposée actuellement au modèle équin dans EQUITEM, dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité de telles thérapies.</p> <p>EXOSTEM, faisant suite à EQUITEM, propose de développer une thérapie régénérative cellulaire et acellulaire du cartilage à l'aide de CSM allogéniques indifférenciées et/ou de leurs exosomes, de qualité pharmaceutique, injectés par voie intra-articulaire pour le traitement des arthropathies équinés. Les CSM de moelle osseuse (MO) et de sang cordon ombilical (SCO) seront comparés en matière de tolérance et d'efficacité thérapeutique.</p> <p>Les objectifs seront de : 1/ Constituer une banque de CSM-MO et -SCO équinés avec les contrôles qualité afférents (immunophénotypage, multipotence..). 2/ Comparer le potentiel chondrogénique des CSM-MO et -SCO, afin de définir le meilleur candidat thérapeutique. 3/ Réaliser de l'immunohistochimie sur des biopsies <i>post-mortem</i> déjà obtenues pour conclure sur l'efficacité en aveugle d'injections intra-articulaires de CSM dans un modèle d'arthropathie expérimentale équine. 4/ Purifier les exosomes de CSM-MO et -SCO indifférenciées et différenciées en chondrocytes. 5/ Etudier l'immunogénicité, l'effet anti-inflammatoire et les capacités de régénération du cartilage pathologique liés aux CSM et leur exosomes <i>in vitro</i>, et <i>in vivo</i> dans un modèle d'arthropathie expérimentale équine.</p> <p>L'intérêt de cette étude est renforcé par la possibilité de transposition à la médecine humaine.</p>	<p>The socioeconomic impact of osteoarthritis results from the low intrinsic repair potential of chondrocytes and current regenerative therapies do not allow to restore cartilage properties. The EXOSTEM project planned for the PhD follows the ANR-PROMOCART program in which was developed a new patented process for obtaining a hyaline cartilaginous organoid implantable by arthroscopy. This innovative strategy, based on the therapeutic properties of chondrocytes and mesenchymal stem cells (MSC), defined for human chondral lesions, is currently transposed to the equine model in EQUITEM, whose objective is to evaluate the feasibility of such therapies.</p> <p>EXOSTEM project, which follows EQUITEM, proposes to develop a cellular and an acellular regenerative therapy of cartilage using undifferentiated allogeneic MSC and/or their exosomes, of pharmaceutical quality, injected intra-articularly for the treatment of equine arthropathies. 4/21 MSC from bone marrow (BM) and umbilical cord blood (UCB) will be compared for their tolerance and therapeutic efficiency. The objectives of the thesis are : 1 / to establish a bank of equine BM- and UCB-MSC, with the related quality controls (immunophenotyping, multipotency..). 2 / to compare the chondrogenic potential of BM- and UCB-MSC, in order to define the best therapeutic candidate. 3 / to perform immunohistochemistry on post-mortem biopsies already obtained in EQUITEM to conclude on the blind efficacy of intra-articular MSC injections in an equine model of experimental arthropathy. 4 / to purify exosomes of undifferentiated BM- and UCB-MSC, and of MSC differentiated into chondrocytes. 5 / to study the immunogenicity, the anti-inflammatory effect and the regeneration capacities of pathological cartilage under MSC and/or their exosomes treatments, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>, respectively in 3D cell cultures and in a model of equine experimental arthropathy. The interest of this study is reinforced by the possible transposition to human medicine.</p>
<p>Le candidat devra être titulaire d'un M2R de Biologie ou équivalent. La réussite de ce projet de thèse est conditionnée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de solides connaissances sur le lignage chondrocytaire et sur les mécanismes moléculaires qui contrôlent la physiopathologie du cartilage. – de réelles compétences en techniques : <p>I. de culture cellulaire (chondrocytes et cellules souches mésenchymateuses adultes (moelle osseuse, sang de cordon ombilical), culture tridimensionnelle en tension d'oxygène variable) ;</p> <p>II. de Biologie Cellulaire et de Biochimie (ELISA, tests de viabilité et de prolifération, nucléofection, immunempreinte, cytométrie en flux, histologie) ;</p>	<p>The candidate must have a master degree (M2R or equivalent) in Cell Biology. The success of this PhD project is conditioned by :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A strong knowledge on the definition of chondrocyte lineage and on the molecular mechanisms involved in cartilage physiopathology. - Real technical competencies are required : <p>I. in cell culture (more specifically, chondrocytes and adult mesenchymal stem cells from bone marrow and umbilical cord blood), 3D models of cell culture in various oxygen tension) ;</p> <p>II. in Biochemistry and Cell Biology (ELISA, viability and cell proliferation assays, Westernblot, flow cytometry, histology) ;</p>

III. de Biologie Moléculaire (RT-PCR en temps réel, interférence par l'ARN, etc..).

III. in Molecular Biology (real time RT-PCR, RNA interference, etc...).

Unité de recherche	EA 7466 ISTS
Sujet de thèse	Imagerie fonctionnelle au repos et connectivité intrinsèque dans la schizophrénie résistante au traitement
Olivier ETARD et Marc JOLIOT Olivier.etard@unicaen.fr ; marc.joliot@u-bordeaux.fr Tél : 02 31 47 02 00 / 05 33 51 48 08	

<p>La schizophrénie est une maladie neurodéveloppementale qui altère, entre autres, le fonctionnement des réseaux neuronaux. L'imagerie fonctionnelle de repos est particulièrement indiquée pour l'étudier puisqu'elle permet de vérifier l'intégrité de ces réseaux sans avoir à faire de multiples tâches cognitives. Cette technique consiste à observer les fluctuations spontanées du signal d'IRMf et à classer en réseaux les différentes régions cérébrales qui présentent une connectivité intrinsèque (i.e. un même profil de variation temporelle).</p> <p>Il existe des réorganisations fonctionnelles chez les patients schizophrènes potentiellement modifiées par la thérapeutique. Cela soulève la possibilité que des changements dans la connectivité pourraient être un biomarqueur de l'efficacité thérapeutique notamment dans le cadre de résistances aux neuroleptiques conventionnels.</p> <p>Cette approche possède au moins une limite. La clozapine, antipsychotique atypique est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. Cependant il possède parmi ses effets secondaires une action cardiaque qui va profondément modifier l'hémodynamique des patients. Ainsi les modifications observées en imagerie pourraient avoir au moins deux origines : l'une cérébrale qui serait le témoin de l'action thérapeutique de la molécule; l'autre cardiovasculaire résultat des effets neurovégétatifs de la molécule</p> <p>Le projet comporte deux parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tester les modèles mathématiques qui ont été proposés pour permettre d'extraire la part du signal IRMf expliquée par les paramètres physiologiques notamment cardiovasculaire. - Appliquer ces algorithmes sur des données nouvellement acquises associant signal IRMf et données physiologiques dans une population de patients souffrant de schizophrénie résistante traités par clozapine en comparaison d'une population de patients répondeurs. <p>A terme, ce projet devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de résistance au traitement des patients souffrant de schizophrénie.</p>	<p>Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder that impairs, among other things, the functioning of neural networks. The functional imaging of rest is particularly indicated to study it since it makes it possible to check the integrity of these networks without having to make multiple cognitive tasks. This technique consists in observing the spontaneous fluctuations of the fMRI signal and in classifying into networks the different brain regions that have intrinsic connectivity, ie the same temporal variation profile.</p> <p>Functional reorganizations exist in schizophrenic patients potentially modified by therapy. This raises the possibility that changes in connectivity could be a biomarker of therapeutic efficacy, particularly in the context of resistance to conventional neuroleptics.</p> <p>This approach has at least one limit. Clozapine, an atypical antipsychotic, is the gold standard for resistant schizophrenia. However, it has among its side effects a cardiac action that will profoundly modify the patients' hemodynamic. Thus, the modifications observed in functional imaging could have at least two origins: one that would be the witness of the therapeutic action of the molecule; the other which come from the neuro-vegetative effects of the molecule.</p> <p>The project has two parts:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test the mathematical models that have been proposed to extract the part of the BOLD signal explained by the physiological parameters including cardiovascular. - Apply these algorithms to newly acquired data combining BOLD signal and physiological data in a population of patients with resistant schizophrenia treated with clozapine compared to a responder population. <p>Ultimately, this project should provide a better understanding of the mechanisms of resistance to treatment of patients with schizophrenia.</p>
<p>L'équipe ISTS étudie les structures cérébrales à l'origine des déficits cognitifs des patients atteints de schizophrénie à l'aide de l'imagerie multimodale (IRM anatomiques et fonctionnelles, Imagerie par Tenseur de Diffusion, Spectroscopie par Résonance Magnétique, 2 EEG, P50). Parallèlement, nous développons de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la neuromodulation non invasive du cerveau par diverses techniques de stimulation pour le traitement des troubles cognitifs et d'autres dimensions de la schizophrénie.</p>	<p>Our laboratory investigates neural networks of cognitive deficits in patients with schizophrenia in using multimodal neuroimaging (anatomical and functional MRIs, Diffusion Tensor Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, EEG, P50). Further, we wish to develop and to validate new therapeutic strategies based on the brain modulation by various stimulation techniques for the treatment of cognitive impairments and other dimensions of schizophrenia.</p>