

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

Formulaire demande de financement : ARED - ISblue - ETABLISSEMENTS - ...

*pour dépôt sur le serveur <https://theses.u-bretagne.fr/sml> au format PDF*

*NB : ce dossier ne vous dispense pas de déposer en parallèle votre dossier à la Région*

**Identification du projet**

Acronyme du projet (8 caractères *maximum*) : PrAMSkin

Intitulé du projet *en langue française* :

Propriétés biologiques d'extraits et de molécules de deux algues marines, *Ulva sp.* et *Solieria chordalis*, actions sur le métabolisme de cellules cutanées et sur le microbiome de la peau

Intitulé du projet en langue anglaise :

Biological Properties of extracts or molecules of two marine algae, *Ulva sp.* and *Solieria chordalis*, actions on the metabolism of skin cells and on the skin microbiome

**Présentation de l'établissement porteur (bénéficiaire de l'aide régionale)**

Établissement porteur du projet : Université Bretagne Sud

Ecole Doctorale : EDSML  SP ou MATHSTIC pour les projets ISblue

**Identification du responsable du projet (futur directeur de thèse)**

Nom du laboratoire d'accueil : Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Marines (LBCM) de l'UBS, laboratoire de l'Institut Universitaire Européen de la Mer (IUEM)

Code du laboratoire (U/UMR/USR/EA/JE/...) : EA 3884

Directeur<sup>1</sup> du Laboratoire : Madame Isabelle Linossier

Axe de recherche : Biofilms et microbiomes marins

Thème de recherche pour la demande de financement : Développement d'écotechnologies pour la production de molécules de défense

Nombre HDR dans le laboratoire : 8      Nombre de thèses en cours : 13      Nombre de post-docs en cours : 2

Nom et prénom du directeur\* de thèse (HDR), porteur du projet : BOURGOUNNON Nathalie

- e-mail : [nathalie.bourgougnon@univ-ubs.fr](mailto:nathalie.bourgougnon@univ-ubs.fr)

- Téléphone : 02 97 01 71 55

- Publications récentes du directeur de thèse (*nb total et 5 références max au cours des 5 dernières années*) :

Environ 100 publications internationales, 16 chapitres de livre, 2 brevets - H Index : 38, citations : 3742 (source :

<sup>1</sup> Ce formulaire est rédigé en style épïcène

google scholar)

Magdugo R.P., Terme N., Lang M., Pliego-Cortés H., Marty C., Hurtado A.Q., Bedoux G. and Bourgougnon N. (2020). An Analysis of the Nutritional and Health Values of *Caulerpa racemosa* (Forsskål) and *Ulva fasciata* (Delile)—two Chlorophyta collected from the Philippines. *Molecules*, 25, 2901; doi:10.3390/molecules2512290

Abdul Malik S.A., Bedoux G., Robledo D., Garcia Maldonado J.Q., Freile-Pelegrín Y., Bourgougnon N. 2020. Chemical defence by allelopathic active metabolites of *Halymenia floresii* (Rhodophyta) against biofouling. *Journal Applied in Phycology*, 10.1007/s10811-020-02094-4

Fournière, Mathilde, Thomas Latire, Marie Lang, Nolwenn Terme, Nathalie Bourgougnon and Gilles Bedoux. (2019). Production of Active Poly- and Oligosaccharidic Fractions from *Ulva* sp. by Combining Enzyme-Assisted Extraction (EAE) and Depolymerization. *Metabolites* (9): 182-205

Peñuela, Ana, Daniel Robledo, Nathalie Bourgougnon, Gilles Bedoux, Emanuel Hernandez, Yolanda Freile-Pelegrín (2018). Environmentally Friendly Valorization of *Solieria filiformis* (Gigartinales, Rhodophyta) from IMTA using a Biorefinery Concept. *Marine drugs*, 16, 487-497

Boulho, R., Marty, C., Freile-Pelegrín, Y., Robledo, D., Bourgougnon, N., & Bedoux, G. (2017). Antiherpetic (HSV-1) activity of carrageenans from the red seaweed *Solieria chordalis* (Rhodophyta, Gigartinales) extracted by microwave-assisted extraction (MAE). *Journal of Applied Phycology*, 1-10

**- Expériences d'encadrement et co-encadrement de doctorants (passées et en cours)**

(nom des doctorants dirigés et en cours et antérieurement, sur les 6 années passées : sujet, financement, date de soutenance, et situation professionnelle actuelle si connue)

Directions ou co-directions de 23 thésards, 4 post-doctorants.

Thèses soutenues depuis 2015

SHAREEN NAZREEN BANU A ABDUL MALIK (2017- 2020). Active substances from *Halymenia floresii* (Clemente) C. Agardh used as antifouling products in aquaculture. Contrat doctoral Université Bretagne Sud. Co-direction 50% Nathalie Bourgougnon 50% Pr. Daniel Robledo CINVESTAV Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Mexique). 1 chapitre de libre et 2 ACL. En recherche de post-doctorat

REXIE P. MAGDUGO (2017- 2020). Marine seaweeds with ecological and economic importance in the Philippines: Valorization of 4 species: *Caulerpa* sp., *Ulva* sp. *Sargassum* spp., and *Halymenia* spp. Financement CHED-PhilFrance Scholarships. Co-direction 50% Nathalie Bourgougnon 50% Dr. Gilles Bedoux. 1 chapitre de libre et 2 ACL Retour aux Philippines où il est déjà enseignant-chercheur Biology Department, Caraga State University – Ampayon

ROMAIN BOULHO (2014-2017). Application de procédés écoresponsables pour l'extraction de molécules de la macroalgue *Solieria chordalis*, caractérisations chimiques et étude d'activités biologiques. Financement Région Bretagne-CD 56. Co-direction 50% Nathalie Bourgougnon 50% Dr. Gilles Bedoux. CDD Sanofi Paris en 2017, puis CDI Gilson Inc. R&D (Saint-Avé). 7 ACL

MAYA PUSPITA (2014-2017). Enzyme Assisted Extraction of phlorotannins from *Sargassum* species (Phaeophyceae, Fucales) and biological activities. Financement indonésien. Cotutelle avec Université de Diponegoro (Indonesie). Co-direction 50% Nathalie Bourgougnon 50% Dr. Ita Widowati. Travaille en tant que directrice scientifique au sein d'ARLI (Asosiasi Rumput Laut Indonesia) depuis 2017. 3 ACL

ANNE-SOPHIE BURLLOT (2013-2016). Étude de la macroalgue rouge *Solieria chordalis* : aspects écophysologiques,

production d'extraits et perspectives d'applications. Financement sur le FUI VB2. Encadrement Nathalie Bourgougnon 100%. Créatrice de l'entreprise Térang'Algue (Sénégal). Actuellement en poste CDI chez OLMIX (Bréhan) depuis septembre 2018. 4 ACL

KÉVIN HARDOUIN (2012-2015). Production d'extraits aqueux à partir d'Ulva sp., au moyen de procédés d'hydrolyse enzymatique : caractérisation, valorisation et perspectives de développement. CIFRE Société OLMIX. Encadrement 100% Nathalie Bourgougnon. Post-doctorat à la station biologique de Roscoff 2 ans et demi à la suite de son doctorat. Actuellement ingénieur au laboratoire sous contrat. 8 ACL

LUDOVIC TRIPOTEAU (2010-2015). Valorisation des coproduits de l'holothurie Cucumaria frondosa par l'étude d'extraits bioactifs et approche écotoxicologique des métabolites secondaires relargués en situation de stress. Financement FIA Canadian. Co-direction 50% Nathalie Bourgougnon 50% avec le Dr. Jacques Gagnon, Institut de recherche sur les zones côtières, Shippagan, Nouveau Brunswick. Ingénieur technico-commercial STARLAB depuis 2015. 1 ACL

Doctorats en cours

MANON CHOULOT (2020-2023) Approche respectueuse de l'environnement pour la Biorestoration des sols contaminés et la production de Biostimulants : Contribution potentielle des algues marines côtières européennes à l'amélioration de l'environnement (financement Roullier/ NCN National Science Centre in Poland). Co-Supervision 40% Izabela Michalak (WURST University), 30% Cécile Le Guillard (Roullier) et 30% Nathalie Bourgougnon

SAUVANN PAULINO (2020-2023). Compréhension des interactions entre macroalgues proliférantes et leurs communautés bactériennes dans un contexte de réchauffement climatique (ARED/CDE). Co-supervision : 50% Nathalie Bourgougnon 50% Gwenaëlle Le Blay (LEMAR, UBO).

MATHILDE FOURNIERE (2018- mars 2021). Étude des propriétés biologiques d'extraits ou de molécules de deux macroalgues Ulva sp. et Solieria chordalis sur le métabolisme de cellules cutanées et sur le microbiome cutané. Financement : Département des Côtes d'Armor et Université Catholique de l'Ouest -UCO. Co-Supervision 50% Dr. Gilles Bedoux et 40% Dr. Thomas Latire (UCO) 10% Nathalie Bourgougnon.

#### **co-encadrants scientifiques : BEDOUX Gilles (HDR prévue le 30 juin 2021)**

**Laboratoire de recherche co-encadrant** (nom + code U/UMR/USR/EA/JE/...): Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Marines (LBCM) – EA 3884

- e-mail : [gilles.bedoux@univ-ubs.fr](mailto:gilles.bedoux@univ-ubs.fr)

- Téléphone : 02 97 01 71 57

- **Expériences d'encadrement et co-encadrement de doctorants (passées et en cours)**

(nom des doctorants dirigés et en cours et antérieurement, sur les 6 années passées : sujet, financement, date de soutenance, et situation professionnelle actuelle si connue)

Titulaire de la PEDR (2016-2020 et 2020-2024)

**Depuis 2016, 5 doctorats co-encadrés (dont quatre thèses soutenues et une thèse en cours)**

Thèses achevées : 4

**Nom du Thésard : LANG Marie**

Titre de la thèse : Evaluation des huiles essentielles en complémentarité animale préventive

Date de début de la thèse : 01/09/2015 Date de soutenance : 03/07/2018

% encadrement : 50%

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Dr Alexis Bazire : 50%

Devenir du docteur : Ingénieure R&D – société Bioarmor à Plaintel (22)

*Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :*

- publications dans des revues de rang A : 4 dont 2 en 1<sup>er</sup> auteur
- communications orales internationales : 1
- communications orales nationales : 2

**Nom du Thésard : BOULHO Romain**

Titre de la thèse : Méthodes innovantes d'extraction et de fractionnement pour la production de métabolites de macroalgues

Date de début de la thèse : 01/10/2014 Date de soutenance : 20/10/2017

% encadrement : 50%

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Pr Nathalie Bourgougnon : 50%

Devenir du docteur : Ingénieur R&D, Société Gilson purification, Saint Avé (56)

*Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :*

- publications dans des revues de rang A : 7 dont 3 en 1<sup>er</sup> auteur
- publications dans des revues de rang B : 1
- proceeding : 1
- communications orales internationales : 7
- communications orales nationales : 6

**Nom du Thésard : BURLLOT Anne Sophie**

Titre de la thèse : Étude et caractérisation des métabolites de l'algue rouge *Solieria chordalis* et voies de valorisation

Date de début de la thèse : 01/10/2013 Date de soutenance : 18/12/2016

% encadrement : 50%

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Pr Nathalie Bourgougnon : 50%

Devenir du docteur : Ingénieure R&D, Société OLMIX, Brehan (56)

*Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :*

- publications dans des revues de rang A : 3 dont 1 en 1<sup>er</sup> auteur
- proceeding : 1
- communications orales internationales : 4
- communication orale nationale : 2

**Nom du Thésard : MAGDUGO Rexie**

Titre de la thèse : Marine seaweeds with ecological and economic importance in the Philippines : valuation of four species *Halymenia* spp., *Caulerpa* sp., *Ulva* sp. and *Sargassum* spp.

Date de début de la thèse : 01/09/2017 Date de soutenance : 18/12/2020

% encadrement : 50%

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Pr Nathalie Bourgougnon : 50%

Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :

- publication dans des revues de rang A : 1 article en préparation
- proceeding : 1 (PROC 2)
- communication orale nationale : 2 (ACT 16, ACT 37)

Thèse en cours : 1

**Nom du Thésard : FOURNIERE Mathilde**

Titre de la thèse : Étude des propriétés biologiques d'extraits ou de molécules de deux macroalgues *Ulva* sp. et *Solieria chordalis* sur le métabolisme de cellules cutanées et sur le microbiome cutané.

Date de début de la thèse : 01/03/2018 Date de soutenance prévue : 01/03/2021

% encadrement : 50%

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Pr Nathalie Bourgougnon : 10%, Dr Thomas Latire : 40%

*Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :*

- publications dans des revues de rang A : 2 dont 2 en 1<sup>er</sup> auteur et 2 autres en préparation

- proceeding : 1
- communications orales nationales : 7

#### co-encadrants scientifiques : LATIRE Thomas

Laboratoire de recherche co-encadrant (nom + code U/UMR/USR/EA/IE/...) : chercheur associé au Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Marines (LBCM) – EA 3884

- e-mail : [thomas.latire@uco.fr](mailto:thomas.latire@uco.fr)

- Téléphone : 02 96 44 46 46

- Expériences d'encadrement et co-encadrement de doctorants (passées et en cours)

- Expériences d'encadrement et co-encadrement de doctorants (passées et en cours)

Thèse : Mathilde Fournière 2018-2021.

Sujet : Etude des propriétés biologiques d'extraits ou de molécules d'*Ulva* sp., actions sur le métabolisme de fibroblastes dermiques humains et sur le microbiote cutané : applications en dermo-cosmétiques.

Financement : Collectivités territoriales (Guingamp Paimpol Agglomération et Conseil départemental des côtes d'Armor) et Université Catholique de l'Ouest Bretagne Nord.

Date de début de la thèse : 01/03/2018 Date de soutenance prévue : 01/03/2021

Noms des co-encadrants en indiquant le % de co-encadrement pour chacun :

Pr Nathalie Bourgougnon : 10%, Dr Gilles Bedoux : 50% Dr Thomas Latire : 40%

Liste des publications et/ou communications associées à la thèse :

- publications dans des revues de rang A : 2 dont 2 en 1<sup>er</sup> auteur et 2 autres en préparation
- proceeding : 1
- communications orales nationales : 7

#### autre collaboration : LEBONVALLET Nicolas (Université de Bretagne Occidentale, UBO)

- e-mail : [nicolas.lebonvallet@univ-brest.fr](mailto:nicolas.lebonvallet@univ-brest.fr)

Laboratoire : LIEN EA 4685

#### Financement du projet de thèse

En cas de financement à 50 %, le cofinancement est-il déjà identifié (oui/non) : Oui

Si oui, préciser la nature du cofinancement (ANR, partenaire privé, Ademe, etc.) : Conseil Départemental du 22

Sollicitez-vous un co-financement Is-Blue ( y compris ARED Is-Blue) (oui/non) ? Oui

**Important :** Veillez à bien compléter les différents co financements sollicités sur le serveur Thèses en Bretagne Loire lors du dépôt de votre dossier.

#### Projet de thèse en cotutelle internationale

S'agit-il d'un projet de thèse en cotutelle internationale dans le cadre d'une convention (oui/non) : Non

#### Présentation du projet (en langue française ou anglaise, 2 à 3 pages)

**merci de respecter ce format maxi compatible avec extranet région**

Résumé du projet (4000 caractères maxi espaces compris) :

En Bretagne, la quantité annuelle de macroalgues échouée représente environ 80 000 T d'algues vertes appartenant majoritairement au genre *Ulva* sp., 70 000 T d'algues brunes appartenant principalement aux genres *Laminaria*, *Ascophyllum*, *Fucus* sp. ... et 10 000 T d'algues rouges appartenant aux genres *Chondrus*, *Mastocarpus*, *Gelidium*, *Solieria*. Parmi cette diversité, on retrouve des espèces prolifératives comme *Ulva armoricana* et *Solieria chordalis*.

Dans le Morbihan, la presqu'île de Rhuys doit faire face chaque année à un afflux d'algues rouges alors que l'échouage d'algues vertes est dominant en Bretagne Nord et Ouest. *Ulva* sp. est collectée chaque année suite aux travaux réalisés dans le cadre du projet ULVANS Oséo Isi achevé en 2015 et auquel le LBCM a été partenaire. Ce projet a permis de confirmer la disponibilité de la biomasse et d'évaluer sa qualité (thèse CIFRE K. Hardouin, 2015). Les projets FUI VB2 et Processalg achevés en 2016 et 2017 ont permis d'étudier l'espèce *S. chordalis* avec l'obtention d'extraits actifs dont les propriétés permettent de poursuivre des travaux de recherche pour le développement de connaissances et des applications en santé humaine (thèses A.S. Burlot, 2016 et R. Boulho, 2017).

Les cosmétiques biologiques et naturels représentaient 2,3% du marché mondial des cosmétiques en 2013 avec une croissance annuelle attendue d'environ 10%. Ce dynamisme se traduit par exemple par le nombre de marques créées (96 marques adhérentes à Cosmébio en 1996 pour 453 en 2014). Parmi les ressources naturelles, le milieu marin offre une très forte richesse de bioactifs potentiels (Kornprobst J-M 2005).

Les extraits ou molécules isolés de macroalgues marines ont démontré des effets sur le système cutané humain. En cosmétiques, consommateurs et industriels recherchent des bioactifs ayant des propriétés aussi bien dans l'hydratation cutanée, anti-âge, protection UV, qu'anti-inflammatoire.

Les extraits ou molécules isolés de macroalgues marines ont démontré des effets sur le système cutané humain. L'inflammation cutanée affecte plus de 50% de la population avec un impact important sur la qualité de vie et malheureusement avec un manque évident de traitements (Misery, 2019; Misery *et al.*, 2018).

Dans le cadre de ce projet de thèse,

- i) nous proposons de poursuivre les travaux sur les propriétés des molécules isolées par éco-extraction et en particulier par la production de molécules extraites par CO<sub>2</sub> supercritique. Ce procédé d'extraction permet d'isoler des molécules lipophiles dont les propriétés ont été peu étudiées jusqu'à présent.
- ii) Parmi les propriétés biologiques, nous nous intéresserons aux phénomènes inflammatoires particulièrement présents dans les peaux sensibles qui peuvent être décrites comme « Un syndrome défini par la survenue de sensations désagréables (picotements, brûlures, douleurs, prurit et picotements) en réponse à des stimuli qui devraient normalement ne pas provoquer de telles sensations » (Misery, 2019).
- iii) Le système cutané est indéniablement associé à un microbiote cutané. Ce biofilm joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie cutané et dans les fonctions de protection contre les agressions externes (pathogènes en particulier). Un dérèglement de cette homéostasie bactérienne entraîne rapidement des désordres cutanés de type dermatose en particulier dus à une colonisation d'autres bactéries telles que *Staphylococcus aureus* (Masako, 2005).  
Les effets des molécules retenues dans le ii) seront étudiées sur deux microorganismes du système cutané que nous avons sélectionné dans le cadre du doctorat de M. Fournière (Fournière *et al.*, 2020).

Ainsi, ce projet de thèse se place dans la continuité des travaux menés par le LBCM en collaboration avec l'UCO BN en développant le partenariat avec le LIEN de l'UBO : Extraire, caractériser et identifier les propriétés biologiques de bioactifs algaux. Néanmoins, outre les potentialités dans les thérapies anti-âges et/ou d'hydratation, une attention particulière sera portée sur les effets des bioactifs lors des processus inflammatoires cutanés et sur le microbiote cutané.

## Présentation détaillée du projet :

### 1 - Hypothèse et questions posées, état de l'art, identification des points de blocages scientifiques (4000 caractères maxi espaces compris)

Les extraits ou molécules isolés de macroalgues marines ont démontré des effets sur le système cutané. En effet, des fucoïdanes issus de *Fucus vesiculosus* ont la capacité de stimuler la prolifération des cellules majoritaires du derme, à l'origine de la synthèse des composants matriciels, les fibroblastes, et ont des capacités antioxydantes (Rupérez *et al.*, 2002). Des extraits de *Pelvetia canaliculata* ont un effet sur la stimulation de la synthèse de collagène et de protéoglycanes, éléments constitutifs du derme (Hupel *et al.*, 2011). Des études ont également démontré que des extraits d'*Ulva lactuca* ont des effets sur le système cutané. En effet, Guglielmo et Montanari (2008) ont démontré que des tripeptides issus d'*Ulva* stimulent la synthèse de collagène de type I et d'élastine. Par ailleurs, Fournière *et al.* (2019) ont démontré les effets d'extraits protéiques et polysaccharidiques, via une extraction éco-responsable, sur la prolifération de fibroblastes dermiques humains. Ce dernier projet en cours (Fournière *et al.* 2019) s'effectue au sein du LBCM à l'UBS et l'UCO BN et sous financement du CD 22. Ce travail de thèse a mis en évidence le potentiel de stimulation de ces extraits sur les composants de la Matrice Extracellulaire dermique (MEC), (Fournière *et al.* 2021, soumis). En particulier, les résultats ont montré l'effet sur la synthèse de collagène de type I et III et des Glycosaminoglycanes mais également de la Métalloprotéinase de type 1, responsables du maintien dermique.

Associé à ces résultats il apparaît que les extraits algaux modulent la synthèse d'un facteur *cis*, Nf-kB intervenant notamment dans les phases inflammatoires.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'études réalisées sur les effets de molécules extraites de *Solieria chordalis* sur le système cutané. Néanmoins des études précédentes ont montré que des extraits d'autres Rhodophycées telles que *Palmaria palmata* peuvent avoir de potentielles applications cosmétiques (Yuan *et al.*, 2009).

Les processus inflammatoires dans la peau sont nombreux et souvent peu connus. On les retrouve effectivement lors d'une exposition à des traitements chimiques, aux UV, dans les phénomènes de cicatrisation, mais également dans le vieillissement cutané. Par ailleurs, ces phénomènes inflammatoires sont particulièrement présents dans les peaux sensibles en réponse à des stimuli qui devraient normalement ne pas provoquer de telles sensations» (Misery, 2019). Pourtant, cette condition affecte plus de 50% de la population avec un impact important sur la qualité de vie et malheureusement avec un manque évident de traitements (Misery, 2019; Misery *et al.*, 2018).

### **Hypothèse :**

Les macroalgues produisent des molécules de défense impliquées dans divers mécanismes. L'hypothèse scientifique repose sur la production de molécules qui régissent, par divers mécanismes, les interactions au sein du biofilm/microbiome et leur interférence sur le biofilm/microbiome.

Ces molécules (oligosaccharides, peptides, métabolites secondaires) montrent diverses propriétés intéressantes pour des applications en santé humaine (antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérien, antiviral, antifongique, inhibiteur d'enzymes, ...).

### **Questions scientifiques :**

Ainsi, l'étude des propriétés de ces molécules à l'aide de modèles biologiques adaptées permet de proposer des mécanismes d'actions. D'autre part, les procédés d'extraction (extraction assistée par enzymes, CO<sub>2</sub> supercritique, extraction assistée par champs pulsés et extraction assistée par microondes) sont appliqués pour produire des molécules et choisis dans le but de combiner ces procédés permettant une utilisation complète de l'algue.

- i) Comment, au travers de procédés innovants d'éco-extraction arriver à valoriser l'ensemble d'une biomasse algale ?
- ii) Quelle est la diversité moléculaire des extraits obtenus chez les deux espèces d'algues étudiées *Ulva* sp et *Solieria chordalis*.
- iii) Avec une approche de bioraffinage, quel est l'impact des procédés d'extraction sur les propriétés des molécules isolées?
- iv) L'extraction au CO<sub>2</sub> supercritique permet-elle la production sélective de molécules actives ?
- v) Quels sont les effets des extraits d'*Ulva* et *Solieria* sur des monocultures de kératinocytes et fibroblastes, ainsi que sur des peaux reconstruites ?
- vi) Quels sont les effets des molécules sur des modèles cellulaires inflammatoires ?
- vii) Quelles sont les voies de signalisations et les récepteurs impliqués ?
- viii) Les molécules de défense peuvent-elles être exploitées dans le domaine de la santé humaine ?

### **Points de blocage scientifiques :**

Pas de réels points de blocage en vue puisque des travaux préliminaires démontrent la faisabilité des étapes envisagées. Cependant, un véritable challenge est la production de molécules purifiées et la démonstration des mécanismes d'action. Cette étude permettra d'apporter de réelles connaissances dans ce domaine.

## **2 - Approche méthodologique et techniques envisagées :** (4000 caractères maxi espaces compris)

Ce travail est organisé en trois étapes principales :

- 1) Collecte des algues en Bretagne sud et production et caractérisation d'extraits et de molécules des deux algues *Ulva armoricana* et *Solieria chordalis*. Parallèlement aux techniques traditionnelles d'extraction aqueuse ou par solvants organiques, nous envisageons d'appliquer une extraction à l'eau assistée par enzyme pour l'étape de cracking conduisant à l'obtention de deux fractions. La fraction soluble est soumise à un fractionnement pour la préparation de composés bioactifs ou pour la production d'extraits suivant une

stratégie de bioguidage développé par le LBCM. Ce procédé permet de produire des oligosaccharides et des polysaccharides ainsi que des peptides pour évaluer l'activité biologique de ces extraits ou composés. Par ailleurs, l'utilisation de CO<sub>2</sub> supercritique va permettre d'obtenir des extraits lipidiques innovants dont, à notre connaissance, les effets sur le système cutané n'ont pas encore été démontrés. Des analyses biochimiques et l'utilisation de méthodes de purification (chromatographie) et des techniques spectrométriques (spectrométrie de masse et RMN) permettront de caractériser les extraits ou molécules.

- 2) Effets des extraits d'*Ulva* et *Solieria* sur des monocultures de kératinocytes et fibroblastes, ainsi que sur des peaux reconstruites par l'étude du renouvellement cellulaire épidermique et de l'hydratation cutanée avec l'utilisation de marqueurs de prolifération cellulaire, de différenciation (filagrine, kallitréines et kératines). L'étude de la différenciation, de l'hydratation dermique, et de la synthèse matricielle par la mise en évidence de marqueurs de prolifération, de marqueurs anaboliques et cataboliques (collagène de type I et III, MMP-1 TIMP 1) par une approche protéomique et transcriptomique sera également menée. Ce travail est réalisé en collaboration avec l'UCO-BN.
- 3) Effets des extraits sur des modèles cellulaires inflammatoires et observation des voies de signalisations et les récepteurs impliqués. Afin de comprendre les mécanismes inflammatoires induits notamment par l'acide lactique, et pour produire une inflammation contrôlée pour cribler un ingrédient anti-inflammatoire puissant, un modèle de culture de kératinocytes et de PC12 (cellules « neurones like » après différenciation) a été développé (Sakka *et al.*, 2018). Par ce modèle, la relation entre l'acide lactique et l'inflammation par la libération de Substance P (SP), médiateurs de la démangeaison et de la douleur, marqueur de l'inflammation) peut être prouvée. Ce modèle a été développé et est parfaitement maîtrisé par le Laboratoire Interactions Epithéliums-Neurones, LIEN, EA 4685 de l'UBO qui sera partenaire de cette thèse. A noter qu'un travail préalable est réalisé par trois laboratoires dont le LBCM et le LIEN dans le cadre du projet intitulé « Anti-inflammatory role of innovative red algae extracts on inflammatory skin models induced by lactic acid *in vitro* mimicking stinging test », financé par l'AAP IBSAM de l'UBO (2020-2021).

### 3 - Positionnement et environnement scientifique dans le contexte régional, national et international :

En Bretagne, trois structures académiques (Station Biologique de Roscoff Sorbonne Université ; UBO LEMAR et UBS LBCM) concentrent une partie de leurs recherches sur les macroalgues. Le LBCM, laboratoire de l'UBS et membre de l'IUEM, partenaire de l'EUR ISBlue, présente une expertise dans le domaine des biofilms marins reconnue au niveau national et International. Par ailleurs, l'équipe vannetaise est une des seules à développer des procédés innovants et respectueux de l'environnement pour l'extraction et la caractérisation en chimie analytique de molécules de défense extraites des algues marines et plus récemment une expertise en métabolomique. Elle bénéficie d'une bonne reconnaissance dans ce domaine. Le LBCM a développé, en effet, différents procédés d'extraction (Extraction Assisted Enzymes, CO<sub>2</sub> super critique, Pulsed Electric Fields et Microwave Assisted Extraction).

En Bretagne, le LEMAR à également développer des travaux sur le screening d'activités biologiques de molécules extraites d'algues marines.

Néanmoins, Le LBCM développe son expertise sur la mise en évidence des activités biologiques de ces molécules extraites directement sur le système cutané, *in vitro*, et des interactions molécules algales/ cellules humaines, en collaboration avec le laboratoire LIEN de Brest.

Au niveau national, le laboratoire Littoral Environnement et sociétés (LIENSs) -UMR 7266 (la Rochelle) travaille également sur l'exploitation biotechnologique et chimique de ressources naturelles (marines et agricoles) à des fins de conception/obtention d'actifs assurant bien-être et préservation de la santé des populations.

Le projet est rattaché au domaine d'innovation stratégique de rattachement DIS Économie de la santé et du bien-être pour une meilleure qualité de vie. Il contribue à répondre à différentes problématiques soutenues par la Région Bretagne et en particulier le levier 6 : Cosmétique.

Sur le plan fondamental, ce projet vise une meilleure connaissance des propriétés cosmétiques des macroalgues et en particulier celles associées à une biomasse proliférante comme *Ulva* et *Solieria* pour offrir la possibilité de mettre en œuvre de nouvelles applications pour la future " croissance bleue". La découverte de nouvelles propriétés des molécules extraites par des procédés respectueux de l'environnement, s'inscrivant dans un développement durable et répondant au besoin de nouveaux produits dans le domaine de l'inflammation cutanée qui affecte plus de 50% de



la population avec un impact important sur la qualité de vie.

Les macroalgues produisent une multitude de composés chimiques antibactérien, antifongique, antialgale et antifouling qui façonnent la dynamique de la communauté bactérienne du biofilm. Même s'il ne s'agit pas d'une priorité sur le projet, ces connaissances peuvent faciliter l'élaboration de nouvelles molécules avec des applications en santé humaine. Ainsi sur le plan économique, la valorisation de la biomasse marine pour la recherche de molécules ou d'extraits pour les marchés du bien-être, de la santé humaine est un atout et fait partie de préoccupations régionales. Le développement de nouvelles applications à forte valeur ajoutée, notamment dans le domaine de la santé apparaît comme une réelle opportunité de développement socio-économique de la filière algue.

Les résultats de ce travail auront un double aspect, à la fois fondamental et appliqué. Fondamental car ils permettront d'accroître les connaissances que nous avons sur les caractéristiques biochimiques de ces deux espèces d'algues mais également sur les processus inflammatoires apparaissant dans les systèmes cutanés. D'un point de vue évolutif, ils permettront de mettre en évidence une certaine conservation des processus de signalisation au cours de l'évolution. D'un point de vue appliqué, ils permettront de mettre en évidence la présence ou non de molécules algales pouvant être objectivées et, à plus long terme, intégrées dans des galéniques cosmétiques et/ou pharmaceutique. L'originalité du travail va reposer à la fois sur la méthodologie d'extraction des bioactifs algaux, sur le type d'extraits étudiés, et leurs effets sur des modèles cellulaires inflammatoires innovants.

#### 4 - Contexte scientifique et partenarial : éléments généraux (ERC, CPER, FEDER, Breizhcop ...) (4000 caractères maxi espaces compris)

**Le projet s'inscrit de façon naturelle dans les défis lancés par la BREIZH COP et en particulier sur son engagement pour une nouvelle impulsion pour la préservation et la valorisation de la biodiversité et des ressources (associés aux objectifs 8 et 13) marines algales.**

Le projet est rattaché au domaine d'innovation stratégique S3 de rattachement DIS **Economie de la santé et du bien-être pour une meilleure qualité de vie**. Il contribue à répondre à l'objectif stratégique 3 : renforcer l'excellence régionale du «bien-vivre » dans un contexte de transitions globales incluant la cosmétique.

Sur le plan économique, le projet vise à utiliser une biomasse proliférative qui reste largement inexploitée (macroalgues). Le développement de nouvelles applications à forte valeur ajoutée, notamment dans l'industrie cosmétique apparaît comme une réelle opportunité de développement socio-économique du secteur économique des algues.

Par ailleurs, ce travail de Recherche s'inscrit totalement dans la politique de développement du territoire Breton. En particulier, la Communauté de Commune Guingamp, Paimpol Argoat et le Conseil Départemental des côtes d'Armor s'impliquent significativement dans la Recherche et Innovation sur leur territoire, en particulier sur les projets d'innovations biotechnologiques du cosmétique et du domaine marin. Le CD 22 financera 50% de la thèse.

Sur le plan fondamental, ce projet vise une meilleure connaissance des propriétés cosmétiques des macroalgues et en particulier celles associées à une biomasse proliférante comme *Ulva* et *Solieria* pour offrir la possibilité de mettre en œuvre de nouvelles applications pour la future " croissance bleue". La découverte de nouvelles propriétés des molécules extraites par des procédés respectueux de l'environnement, s'inscrivant dans un développement durable et répondant au besoin de nouveaux produits dans le domaine de l'inflammation cutanée qui affecte plus de 50% de la population avec un impact important sur la qualité de vie.

#### **Vous sollicitez un financement ISblue, ou une ARED ISblue :**

Précisez le lien du sujet avec les thèmes ISblue

Thème ISblue	Thème principal	Thème secondaire (si nécessaire)	Autre (si nécessaire)
la régulation du climat par l'océan			
les interactions entre la Terre et l'océan			

la durabilité des systèmes côtiers		X	
l'océan vivant et les services écosystémiques	X		
les systèmes d'observation à long terme			

**Expliquez/précisez en quelques lignes dans quelle mesure votre demande correspond à l'un ou plusieurs des critères ISblue ci-dessous :**

**1- Originalité, impact potentiel du projet** (4 lignes maxi)

L'exploitation de nouvelles ressources pour des nouveaux usages tout en optimisant leur utilisation par le développement d'un bioraffinage est un enjeu de société.

La compréhension des mécanismes de l'inflammation agissant dans un nombre important de dysbioses cutanées et la capacité à moduler les voies de signalisation qui la régissent est un enjeu majeur en dermo-cosmétique. Mettre en évidence l'activité de nouvelles molécules marines agissant sur cette inflammation à travers l'utilisation d'un modèle cellulaire innovant est pertinent.

**2- Positionnement international du sujet, cotutelle ou co-encadrement international** (4 lignes maxi)

NON

**3- Effet intégrateur entre unités de recherche et / ou interdisciplinarités** (4 lignes maxi)

Le LBCM, laboratoire de l'UBS et membre de l'IUEM, partenaire de l'EUR ISBlue, présente une expertise au niveau national et international. dans le domaine de l'extraction par des procédés éco-responsables de molécules à activités biologiques issues de macroalgues. Il a développé également son expertise sur la mise en évidence des activités biologiques sur le système cutané, in vitro, et des interactions molécules algales/ cellules humaines de ces molécules en collaboration avec l'UCO et le laboratoire LIEN de l'UBO .

Cette collaboration initiée en 2019 a déjà donné lieu à un projet commun IBSA en cours de réalisation et à la préparation d'un article soumis dans le cadre de la thèse de Mathilde Fournière (2021) et à quatre communications communes.

**4- Potentiel d'insertion à un haut niveau dans la communauté académique ou non académique du docteur** (4 lignes maxi)

Très bon potentiel d'insertion du docteur au regard des docteurs formés au LBCM et du dynamisme du secteur cosmétique à la recherche de compétences sur l'applications des macroalgues en cosmétique.

**Le candidat**

**Profil souhaité du candidat (spécialité/discipline principale, compétences scientifiques et techniques requises) :**

Le candidat retenu aura un intérêt particulier pour les sciences de la mer, la biochimie et la biologie cellulaire. Il ou elle saura faire preuve d'autonomie, de motivation, de curiosité et s'intégrera au sein d'une équipe de recherche. Des compétences en analyses biochimiques (extraction, purification de biomolécules), en biologie moléculaire (extraction d'ADN/ARN, quantification des acides nucléiques, PCR, RTPCR, électrophorèse ...) ou en bio-statistiques (PERMANOVA, ACP, NMDS etc..) seront un plus de même qu'une bonne connaissance de l'anglais.

**ATTENTION :**

**Tout dossier non déposé sur le serveur dans les délais indiqués, ne pourra être pris en compte notamment par les instances ISblue, conseil de l'EDSML.**