

PROPOSITION D'UN PROJET DE THÈSE A L'ÉCOLE DOCTORALE « Végétal, Animal, Aliment, Mer, Environnement »

INFORMATIONS GÉNÉRALES

<p>Titre de la thèse : (F) Matrice extracellulaire d'origine marine : vers un modèle de culture cellulaire 3D pour le criblage de molécules thérapeutiques.</p> <p>(GB) Extracellular matrix from marine origin: toward a 3D cell culture model for screening of therapeutic molecules.</p>
<p>Acronyme : Marcell-3D</p>
<p>Discipline de recherche 1 : Chimie macromoléculaire – Biopolymères et matériaux biosourcés</p> <p>Discipline de recherche 2 : Biochimie, Biologie moléculaire et cellulaire</p>
<p>Trois mots-clés : (F) Hydrogel, propriétés mécaniques, activité cellulaire, cancer, molécule thérapeutique. (GB) Hydrogel, mechanical properties, cell activity, cancer, therapeutic molecule.</p>
<p>Unité d'accueil : Laboratoire EM3B, Unité MASAE, IFREMER (Nantes)</p>
<p>Nom, prénom du directrice de thèse (HDR indispensable) : ZYKWINSKA Agata</p> <p>Adresse courriel : Agata.Zykwinska@ifremer.fr</p> <p>Nom, prénom du co-directeur (HDR indispensable) : CUENOT Stéphane</p> <p>Adresse courriel : Stephane.Cuenot@cnsr-imn.fr</p> <p>Nom, prénom du co-encadrant de thèse 1 : MUNOZ-GARCIA Javier</p> <p>Adresse courriel : Javier.MunozGarcia@ico.unicancer.fr</p>
<p>Financement (origine et montant) : IFREMER</p>
<p>Contact(s) (adresse postale) : IFREMER, Centre Atlantique, Rue de l'Île d'Yeu, BP 21105, 44311 Nantes cedex 3</p>
<p>Mode de recrutement</p> <p>Le mode de recrutement de la doctorante dépend de la nature du financement du projet de thèse.</p> <p> <input type="checkbox"/> Concours <input checked="" type="checkbox"/> Entretien <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : </p>

DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROJET DE THÈSE

Contexte socio-économique et scientifique : (10 lignes)

Les modèles de culture tridimensionnelle (3D) en cancérologie constituent des outils pertinents pour le criblage de molécules thérapeutiques. Par la reconstruction de l'environnement tumoral complexe, ces modèles in vitro permettent d'augmenter les chances d'identifier de nouveaux candidats médicaments et ainsi de réduire le nombre de tests précliniques animaux (principe 3Rs). Le modèle 3D le plus utilisé en cancérologie est la culture de lignées de cellules cancéreuses en sphéroïdes ou de cellules issues de cultures primaires en organoïdes. Afin de mimer davantage le milieu extracellulaire environnant, les cultures 3D peuvent être intégrées au sein de matrices fortement hydratées, constituées de polymères synthétiques ou naturels, appelées hydrogels. Il est largement admis que la matrice extracellulaire par ses propriétés biologiques et mécaniques, influence les processus cellulaires, telles que la viabilité, la migration, la prolifération, la différenciation et l'adhérence. Afin de maîtriser le comportement cellulaire, il est indispensable de disposer de matrices extracellulaires artificielles aux propriétés fonctionnelles bien établies.

Hypothèses et questions scientifiques (8 lignes)

L'hypothèse de la thèse est de savoir si les matrices extracellulaires artificielles 3D aux propriétés physico-chimiques et mécaniques contrôlées seront appropriées pour étudier les réponses de cellules cancéreuses encapsulées à de nouvelles approches thérapeutiques ? Pour répondre à cette question : (1) De nouvelles matrices à base de macromolécules marines seront élaborées par l'association d'EPS de la collection Ifremer au collagène marin. (2) Une caractérisation approfondie des propriétés mécaniques des matrices développées à l'état complètement hydraté à l'échelle de la cellule sera réalisée. (3) La relation entre les propriétés structurales et mécaniques des matrices développées et les réponses des cellules cancéreuses encapsulées sera élucidée. (4) Une matrice extracellulaire présentant le développement optimal et reproductible des cellules pour le criblage de molécules thérapeutiques utilisées en oncologie sera sélectionnée.

Principales étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)

Le programme de la thèse est organisé en 3 grandes tâches. La première tâche sera dédiée à la formulation des hydrogels EPS-collagène et à leurs caractérisations physico-chimiques et mécaniques. Différents paramètres (rapport EPS/collagène, concentrations, poids moléculaire) seront étudiés pour obtenir des hydrogels homogènes et stables en milieu de culture cellulaire. L'impact de la composition d'hydrogels sur leurs propriétés physico-chimiques et mécaniques sera ensuite déterminé par Microscopie de Force Atomique (AFM) en milieu physiologique. La seconde tâche sera consacrée à la préparation et à l'encapsulation des cellules cancéreuses dans les matrices, suivies de la caractérisation des propriétés cellulaires en réponses à divers traitements. Les cultures cellulaires réalisées en 3D permettront de cribler différents agents thérapeutiques seuls ou en combinaison. La troisième tâche sera dédiée à la valorisation des résultats obtenus (rédaction de publications, participation aux congrès) et à la préparation de la soutenance par le(a) doctorant(e). Si les résultats le permettent, un brevet sera déposé avant.

Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)

Afin de réaliser les objectifs de la thèse, le(a) doctorant(e) sera accueilli(e) dans les trois laboratoires concernés avec un accueil principal à l'Ifremer Centre Atlantique à Nantes. Dans la première année du doctorat, le(la) doctorant(e) travaillera sur le développement et la caractérisation physico-chimique des matrices physiques et chimiques EPS-collagène à l'Ifremer. La caractérisation des propriétés mécaniques par AFM en milieu liquide sera réalisée en parallèle à l'Institut des Matériaux de Nantes Jean Rouxel (IMN). La deuxième année et le début de la troisième année de doctorat, réalisées à l'UMR 6286 US2B et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, seront consacrées à la préparation et à l'encapsulation des cellules cancéreuses dans les matrices, suivies de la caractérisation des propriétés cellulaires en réponses à divers traitements.

Compétences scientifiques et techniques requises pour le candidat

Etudiant M2/ingénieur en polymères/biomatériaux avec des compétences en physico-chimie, techniques de caractérisation des biomatériaux et biologie cellulaire.

Expérience/stage dans un laboratoire de recherche requise. Bon niveau en anglais à l'oral et à l'écrit.

Nom de l'unité d'accueil : MASAE	Nom de l'équipe d'accueil : Laboratoire EM3B
Nom du directeur de l'unité : Régis BARON	Nom de la responsable de l'équipe : LEROI Françoise
Coordonnées du directeur de l'unité : regis.baron@ifremer.fr	Coordonnées de la responsable de l'équipe : fleroi@ifremer.fr
<p>Directrice de thèse</p> <p>Nom, prénom : ZYKWINSKA, Agata</p> <p>Fonction : Chercheur HDR</p> <p>Date d'obtention de l'HDR : 25 mars 2021</p> <p>Employeur : IFREMER</p> <p>École doctorale de rattachement : ED VAAME</p> <p>Taux d'encadrement doctoral dans le présent sujet : 40%</p> <p>Taux d'encadrement doctoral en cours (directions et co-directions) (%) : 30% + 40%</p> <p>Nombre de directions/co-directions de thèse en cours : 1 thèse en co-direction (ED Biologie-Santé, 30%) + 1 thèse en direction en 2024 (ED VAAME, 40%)</p>	
<p>Co-directeur</p> <p>Nom, prénom : CUENOT Stéphane</p> <p>Fonction : Maître de conférences HDR</p> <p>Date d'obtention de l'HDR : 15 juin 2021</p> <p>Employeur : UMR 6502 Nantes Université - CNRS - Institut des Matériaux de Nantes Jean Rouxel</p> <p>Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet : 30%</p> <p>Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) : 50% + 30%</p> <p>Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours : 1 thèse en co-direction (ED S3M, 50%) + 1 thèse en co-encadrement (ED Biologie-Santé 30%)</p>	
<p>Co-encadrant de thèse 1</p> <p>Nom, prénom : MUÑOZ-GARCIA Javier</p> <p>Fonction : Chercheur ICO</p> <p>Titulaire de l'HDR : <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si oui, date d'obtention de l'HDR :</p>	

Employeur : Institut de Cancérologie de l'Ouest et membre de l'UMR 6286, Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies - Nantes Université – CNRS

École doctorale de rattachement : Biologie Santé

Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet : 30%

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) : 40%

Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours : 1 thèse en co-encadrement (40 %) année 2

Devenir des anciens doctorants du/de la directeur-riche et co-directeur(s)/co-encadrant(s) de thèse (depuis 5 ans)

Nom, prénom : **AKOUMANY Katy**

Date de début et de fin de thèse : 10/2016- 11/2019

Direction de thèse : S. Collicec-Jouault 30%, M. Pipellier 40%, **A. Zykwinska 30%**

Emploi actuel, lieu : IQVIA France

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : CDD

Liste des publications issues de ce travail de thèse : 1 publication

Akoumany, K., Zykwinska, A., Siquin, C., Marchand, L., Fanuel, M. Ropartz, D., Rogniaux, H., Pipelier, M., Delbarre-Ladrat, C., Collicec-Jouault, S. Characterization of new oligosaccharides obtained by an enzymatic cleavage of the exopolysaccharide produced by the deep-sea bacterium *Alteromonas infernus* using its cell extract. *Molecules* 2019, 24, 3441.

Nom, prénom : **BENHADDA Fanny**

Date de début et de fin de thèse : 01/2021- 01/2024

Direction de thèse : C. Delbarre-Ladrat 40%, **A. Zykwinska 30%**, A. Toribio 30%.

Emploi actuel, lieu : Chanel Parfum Beauté, Paris

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : CDD

Liste des publications issues de ce travail de thèse : 1 publication

Benhadada, F., Zykwinska, A., Collicec-Jouault, S., Siquin, C., Thollas, B., Courtois, A., Fuzzati, N., Toribio, A., Delbarre-Ladrat, C. Marine versus non-marine bacterial exopolysaccharides and their skincare applications. *Marine Drugs* 2023, 21, 582.

Nom, prénom : **FILLAUDEAU Arnaud**

Date de début et de fin de thèse : 10/2021- 11/2023

Direction de thèse : S. Collicec-Jouault 40%, **A. Zykwinska 30%**, **S. Cuenot 30%**.

Emploi actuel, lieu : CNRS

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : post-doc

Liste des publications issues de ce travail de thèse : 1 publication

Fillaudeau, A., Cuenot, S., Makshakova, O., Traboni, S., Siquin, C., Henriet, M., Bedini, E., Perez, S., Collic-Jouault, S., Zykwinska, A. Glycosaminoglycan-mimetic infernan grafted with poly(N-isopropylacrylamide) : toward a thermosensitive polysaccharide. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 326, 121638.

Publications majeures des 5 dernières années du/de la directeur-riche de thèse et co-directeur(s)/co-encadrant(s) sur le sujet de thèse :

Marquis, M., **Zykwinska, A.**, Novalés, B., Leroux, I., Schleder, C., Pichon, J., **Cuenot, S.**, Rouger, K. (2024). Human muscle stem cell responses to mechanical stress into tunable 3D alginate matrices. *International Journal of Biological Macromolecules*, 266, 130823.

Fillaudeau, A., **Cuenot, S.**, Makshakova, O., Traboni, S., Siquin, C., Henriet, M., Bedini, E., Perez, S., Collic-Jouault, S., **Zykwinska, A.** (2024). Glycosaminoglycan-mimetic infernan grafted with poly(N-isopropylacrylamide): toward a thermosensitive polysaccharide. *Carbohydrate Polymers*, 326, 121638.

Esposito F., Siquin C., Collic-Jouault S., **Cuenot S.**, Pugnère M., Ngo G., Traboni S., **Zykwinska A.**, Bedini E. (2024). Multi-step semi-synthesis, structural characterization and growth factor interaction study of regiochemically sulfated diabolican polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*, 260, 129483.

Benhadda, F., **Zykwinska, A.**, Collic-Jouault, S., Siquin, C., Thollas, B., Courtois, A., Fuzzati, N., Toribio, A., Delbarre-Ladrat, C. Marine versus non-marine bacterial exopolysaccharides and their skincare applications. *Marine Drugs* 2023, 21, 582.

Collic-Jouault, S., Esposito, F., Ledru, H., Siquin, C., Marchand, L., Fillaudeau, A., Routier, S., Buron, F., Lopin-Bon, C., **Cuenot, S.**, Bedinini, E. & **Zykwinska, A.** (2023). Glycosaminoglycan mimetics obtained by microwave-assisted sulfation of marine bacterium sourced infernan exopolysaccharide. *Biomacromolecules*, 24, 462-470.

Gélébart, P., **Cuenot, S.**, Siquin, C., Halgand, B., Sourice, S., Le Visage, C., Guicheux, J., Collic-Jouault, S., & **Zykwinska, A.** (2022). Microgels based on Infernan, a glycosaminoglycan-mimetic bacterial exopolysaccharide, as BMP-2 delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 284, 119191.

Zykwinska, A., Makshakova, O., Gélébart, P., Siquin, C., Stephant, N., Collic-Jouault, S., Perez, S., & **Cuenot, S.** Interactions between infernan and calcium: from the molecular level to the mechanical properties of microgels. (2022). *Carbohydrate Polymers*, 292, 119629.

Esposito F., Vessella G., Siquin C., Traboni S., Iadonisi A., Collic-Jouault S., **Zykwinska A.**, Bedini E. (2022). Glycosaminoglycan-like sulfated polysaccharides from *Vibrio diabolicus* bacterium: Semi-synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers*, 283, 119054.

Makshakova, O., **Zykwinska, A.**, **Cuenot, S.**, Collic-Jouault, S., & Perez, S. (2022). Three-dimensional structures, dynamics and calcium-mediated interactions of the exopolysaccharide, Infernan, produced by the deep-sea hydrothermal bacterium *Alteromonas infernus*. *Carbohydrate Polymers*, 276, 118732.

Cuenot S., Gélébart P., Siquin C., Collic-Jouault S., **Zykwinska A.** (2022). Mechanical relaxations of hydrogels governed by their physical or chemical crosslinks. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 133, 105343.

Jubelin C, **Muñoz-García J**, Cochonneau D, Ollivier E, Vallette F, Heymann MF, Oliver L, Heymann D. Technical Report: Liquid Overlay Technique allows the generation of homogeneous osteosarcoma, glioblastoma, lung and prostate adenocarcinoma spheroids that can be used for drug cytotoxicity measurements. *Frontiers Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1260049.

Jacquot P, **Muñoz-García J**, Fleury M, Cochonneau D, Gaussin R, Enouf E, Roze E, Ollivier E, Cinier M, Heymann D. Engineering of a bispecific nanofitin with immune checkpoint inhibitory activity conditioned by the cross-arm binding to EGFR and PDL1. *Biomolecules* 2023, 13 :636

Jubelin C, **Muñoz-García**, Griscom L, Cochonneau D, Ollivier E, Heymann MF, Vallette FM, Oliver L, Heymann D. Three-dimensional in vitro culture models in oncology research. *Cell & Biosci* 2022, 12 :155.

Muñoz-Garcia J, Vargas-Franco JW, Brounais-Le-Royer B, Cochonneau D, Amiaud J, Heymann MF, Heymann D, Lézot F. Inhibiting endothelin receptors with macitentan strengthens the bone protective action of RANKL inhibition and reduces metastatic dissemination in osteosarcoma. *Cancers* 2022, 14:1765.

Muñoz-Garcia J, Jubelin C, Loussouarn A, Goumard M, Griscorn L, Renodon-Cornière, Heymann MF, Heymann D. *In vitro* three-dimensional cell cultures for bone sarcomas. *J Bone Oncol* 2021; 30: 100379.

Muñoz-Garcia J, Mazza M, Alliot C, Siquin C, Collic-Jouault S, Heymann D, Huclier-Markai S. Antiproliferative properties of scandium exopolysaccharide Complexes on several cancer cell lines. *Mar Drugs*. 2021;19(3):174.

FINANCEMENT DE LA THÈSE

Origine(s) du financement de la thèse : I-Site NEXT Nantes Université
Salaire brut mensuel : 2300 euros (brut mensuel)
État du financement de la thèse : Acquis
Date du début/durée du financement de la thèse : 1 Octobre 2024 /3 ans

Date : 20-03-2024

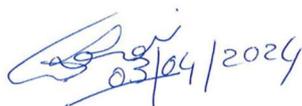
Nom, signature du directeur d'unité :

Régis Baron



Nom, signature de la responsable de l'équipe : (laboratoire EM³B)

Françoise Leroi



Nom, signature de la directrice de thèse :

Agata Zykwińska

