

Edito



Ce numéro est l'occasion pour l'ensemble des personnels du CBM de féliciter leur directrice, Eva Jakab Tóth, qui vient de recevoir **la médaille d'argent du CNRS** pour sa contribution en « chimie bioinorganique appliquée à l'imagerie biomédicale ».

Cette récompense prestigieuse, une des plus hautes distinctions scientifiques françaises, souligne le parcours remarquable d'Eva Jakab Tóth dans un champ thématique en rapide expansion, la bio-imagerie. Implantée au CBM il y a une quinzaine d'années à l'initiative de Jean-Claude Beloeil, alors directeur, cette thématique, qui mêle chimie, physique, biologie et médecine, illustre parfaitement la vocation interdisciplinaire de notre laboratoire et, comme vous pourrez le constater à la lecture des différentes rubriques de ce numéro, inspire les travaux d'autres chercheurs du CBM.

Cette réussite est, pour nous tous, un formidable encouragement à poursuivre nos travaux dans nos différents domaines d'excellence, en cultivant et profitant de notre grande diversité scientifique. Bravo Eva !

Marc Boudvillain  
Directeur Adjoint

## Projecteur sur...



Eva Jakab Tóth, directrice de recherche de 1ère classe au CNRS, est spécialiste de la conception, de la synthèse et de la caractérisation des complexes métalliques pour des applications en bio-imagerie.

D'origine hongroise, elle a fait des études de chimie et obtenu un doctorat en chimie de coordination des lanthanides à l'Université de

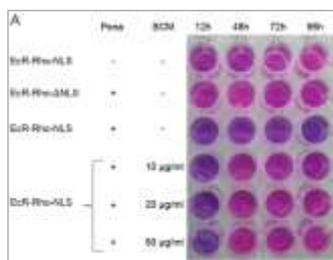
Debrecen en Hongrie. Après son doctorat, elle a effectué un séjour postdoctoral dans l'équipe du Pr André Merbach à l'Université de Lausanne, en Suisse. Elle y est restée pendant 12 ans, car elle a occupé des postes de 1ère assistante et de maître assistante à l'Université de Lausanne, puis à partir de 2001, celui de chargée de cours à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne. En 2005, elle a été recrutée au CNRS et a rejoint, à l'invitation de Jean-Claude Beloeil, le Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans où elle a établi une nouvelle thématique de recherche sur les agents d'imagerie. Depuis 2012, elle est directrice du CBM.

Eva Jakab Tóth est auteure de 157 publications scientifiques, 14 chapitres de livre et de 3 brevets. Elle a présenté plus de 70 conférences invitées et est l'éditeur du livre "The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging", publié par Wiley en 2001 et en 2013, une référence dans le domaine de la chimie des agents de contraste. Elle a été coordinatrice du réseau européen COST D38 dans la thématique de la chimie pour imagerie ("Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications"; ~50 partenaires). Elle dirige actuellement le groupement de recherche GDR « Agents d'imagerie moléculaire » qui rassemble une quarantaine d'équipes de recherche françaises.

Les travaux de recherche d'Eva Jakab Tóth portent sur la conception et l'étude des agents de contraste IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) avec pour objectif de rendre ces derniers hautement efficaces et/ou intelligents. Son équipe développe notamment des sondes d'imagerie moléculaire pour la détection d'activités enzymatiques, de neurotransmetteurs, de cations biologiques ou encore de peptides amyloïdes, toutes ces modalités étant potentiellement d'un grand intérêt pour le diagnostic de maladies et la recherche biomédicale. Pour profiter de cette expertise remarquable, de nombreux étudiants et chercheurs français ou étrangers viennent régulièrement séjourner dans l'équipe d'Eva Jakab Tóth.

## Résultats scientifiques à la Une

**Des chercheurs du CBM ont mis au point des cellules-outils novatrices pour rechercher à haut débit de nouvelles molécules antibactériennes**



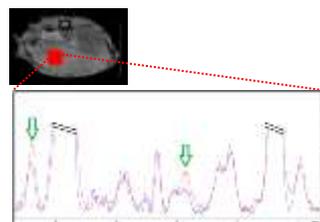
L'augmentation rapide de la résistance des bactéries pathogènes à un large panel d'antibiotiques ainsi que l'émergence de souches bactériennes très virulentes constituent des problèmes majeurs de santé publique. Un des moyens de répondre à ce défi réside dans la recherche de nouveaux composés inoffensifs pour l'homme

mais qui inhibent l'activité d'enzymes bactériennes. Cette démarche requiert des outils originaux pour cribler, à haut débit et à faible coût, de grandes bibliothèques de molécules à la recherche de composés actifs contre la cible bactérienne. Des chercheurs du CBM ont récemment développé des levures et des cellules humaines recombinantes qui peuvent être utilisées pour rechercher des inhibiteurs spécifiques du facteur de terminaison de transcription Rho, qui est essentiel à la survie des bactéries. Ces outils de génie génétique, simples et innovants, peuvent être facilement adaptés à différentes modalités de détection compatibles avec des cribles haut-débit, en plaques multi-puits par exemple.

Moreau K, Surand J, Le Dantec A, Mosrin-Huaman C, Legrand A and Rahmouni AR. Recombinant yeast and human cells as screening tools to search for antibacterial agents targeting the transcription termination factor Rho. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2018.

[doi: 10.1038/s41429-017-0007-x](https://doi.org/10.1038/s41429-017-0007-x)

## Détection non-invasive de l'impact du Bisphénol A par IRM et <sup>1</sup>H-SRM



Le Bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien omniprésent dans l'environnement. L'utilisation d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) pour la désinfection de l'eau potable mène à la formation de dérivés chlorés du BPA. Ces dérivés ont une affinité aux récepteurs hormonaux plus élevée

que le BPA et ont été détectés chez l'Homme dans l'urine, le tissu adipeux, le placenta et les embryons. Les chercheurs du CBM, en collaboration avec le laboratoire « Signalisation et Transports Ioniques Membranaires » (Poitiers), ont mis en évidence l'impact du BPA et de ses dérivés, au niveau du foie chez des souris exposées pendant la gestation et la lactation. L'originalité de ces travaux réside dans l'étude non invasive de l'impact de ces produits grâce à des outils d'imagerie (IRM) et de spectroscopie (<sup>1</sup>H-SRM) par résonance magnétique. L'exposition périnatale aux dérivés chlorés du BPA conduit à une augmentation des acides gras polyinsaturés chez les jeunes souris. Ces variations précèdent toute modification structurale du foie et peuvent être un potentiel biomarqueur hépatique suite à une exposition périnatale à ces perturbateurs endocriniens.

El Hamrani D., Chepied A., Mème W., Mesnil M., Defamie N. and Mème S. Gestational and lactational exposure to dichlorinated bisphenol A induces early alterations of hepatic lipid composition in mice, *MAGMA*, 2018. [doi: 10.1007/s10334-018-0679-7](https://doi.org/10.1007/s10334-018-0679-7).

## Thèses soutenues (septembre - décembre 2017)



**Perturbateurs endocriniens** « Evaluation quantitative par IRM et 'H-SRM de l'exposition à des xénobiotiques chez le petit animal dans un contexte clinique et environnemental »

Dounia El Hamrani (financement Région Centre-Val de Loire).

**Synthèse de peptides** « A catch-and-release purification method to simplify the synthesis of cysteine-rich peptides » Alba Casas Mora (financement Région Centre-Val de Loire).

**Neuroimagerie** « Complexes de lanthanides pour la détection d'activités enzymatiques en neuroimagerie » Maamar Jlali (financement Tunisie et cotuelle France/Tunisie).

**Cancer** « Etude des ADN glycosylases de la superfamille structurale Fpg/Nei par modélisation moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les stratégies anti-cancer » Charlotte Rieux (financement Université d'Orléans).

**Maladie de Parkinson** « Interaction de la Cytogaligine avec l' $\alpha$ -Synucléine et les protéines d'autophagie. Perturbation de l'expression des gènes d'autophagie dans le sang périphérique de patients atteints de la maladie de Parkinson » Saïd El Haddad (financement Conseil Départemental du Loiret).

**Agents de contraste intelligents** « Agents de contraste pour la détection quantitative du Zn(II) par IRM » Patrick Kyangwi Malikidogo (financement Agence Nationale de la Recherche).

## Portrait



Patrick Baril a dernièrement obtenu son habilitation à diriger des recherches (HDR) en 2017. Patrick Baril a été recruté à l'Université d'Orléans en 2010 en qualité de Maître de conférences suite à deux postdoctorats effectués à l'Institut de Recherche sur le Cancer à Londres puis au Laboratoire de Biothérapie Hépatique, Unité Inserm 948, au CHU de Nantes. Il effectue ses travaux de recherche au CBM au sein de l'équipe : «Biologie cellulaire, Cibles moléculaires et

Thérapies innovantes». Ceux-ci concernent les microARNs, une famille de petits ARN non codants, connus pour réguler de nombreux systèmes biologiques sains ou pathologiques. Il développe des sondes d'imagerie de l'expression génique modulée par des microARNs. L'objectif est de capturer des événements biologiques uniques, difficiles à appréhender par les méthodes de détection classique. Il a mis au point une sonde d'imagerie bioluminescente, appelée RILES, qui repose sur l'ingénierie d'un vecteur inducible placé sous contrôle de microARNs. Cette sonde permet d'étudier en temps réel et de façon non invasive l'activité fonctionnelle d'un microARN ainsi que l'expression des gènes qu'il régule. Ces travaux concernent également la vectorisation de microARNs synthétiques et leur utilisation comme nanomédicaments pour le traitement du glioblastome et du cancer du sein. Ces développements ont conduit à la conception d'une plateforme d'imagerie fonctionnelle des microARNs qui est actuellement utilisée pour identifier des petites molécules synthétiques et/ou naturelles correctrices de la fonction biologique des microRNAs associés à des pathologies tel que le cancer ou encore des désordres cutanés.

## Manifestations scientifiques



**Parlement canadien - 19 et 20 septembre 2017 - Ottawa (Canada)**

Jean-Marc Bonmatin, chercheur au CBM et vice-président de la *Task Force on Systemic Pesticides*, a été invité en septembre 2017 pour une série de conférences devant le Parlement canadien (Ottawa) et à

l'université de York (Toronto). Il y a présenté les derniers travaux de la *Task Force on Systemic pesticides* qui regroupe une soixantaine de scientifiques de 21 pays. Les événements étaient organisés sous le parrainage du Parlement Canadien, de Kareen Rispal, Ambassadrice de France à Ottawa, avec le support de la Fondation David Suzuki, et en présence de Delphine Batho, ancienne Ministre de l'Ecologie et aujourd'hui députée.



**Journée fédération scientifique CBM/ICOA - 25 janvier 2018 - Orléans**

Les chercheurs du CBM et de l'ICOA se sont réunis le 25 janvier 2018 lors du colloque annuel de leur Fédération de recherche. Cette journée, avec 127 participants, fut un moment privilégié d'échanges entre les

chimistes et les biologistes. Plusieurs collaborations unissant déjà les deux laboratoires et quatre communications orales ont mis en lumière des projets innovants. La journée a été ponctuée par deux conférences plénières d'Arnaud Gautier de l'ENS de Paris, et de Matthieu Sainlos de Bordeaux.

Federico Perche du CBM et David da Silva de l'ICOA, deux chercheurs récemment recrutés, ont présenté leurs travaux de recherche. La session posters a permis aux différents participants d'échanger sur leurs sujets de recherche, de nouvelles collaborations pouvant se dessiner.



**LE STUDIUM @ Conferences - "Is Multimodal Imaging an Invention with a Future? The Input of Chemistry" - 11-13 décembre 2017 - Orléans**

Kristina Djanashvili (chercheuse invitée de l'université de Delft, Pays-Bas) et Eva Jakab Tóth ont organisé cette conférence qui a réuni 95 participants du monde entier. Ces derniers ont discuté de l'avenir de l'imagerie multimodale et de la contribution des chimistes à son succès. Une session d'une demi-journée intitulée «40 ans de chimie des lanthanides» a été dédiée aux Professeurs Carlos Galdes (Université de Coimbra, Portugal) et Lothar Helm (EPFL, Suisse) à l'occasion de leurs départs en retraite.

Une conférence grand public intitulée «Les Nanotechnologies au service de la Santé» a été donnée par le Dr Nathalie Mignet de l'Université de Paris Descartes.



**Directrice de la Publication** : Eva JAKAB TOTH, Directrice

**Responsables de la Rédaction** : Marc BOUVILLAIN et Thierry ARTUSO, Directeurs adjoints

**Secrétaire de la Rédaction** : Isabelle FRAPART, Assistante communication

**Comité éditorial** : Martine BEAUFOUR, Marylène BERTRAND, Sara LACERDA, Patrick MIDOUX, Béatrice VALLÉE, Membres de la Commission communication

**Contact** : isabelle.frapart@cns-orleans.fr - **Site** : <http://cbm.cns-orleans.fr/>

**Lettre d'actualité du CBM**  
Centre de Biophysique Moléculaire - UPR4301

Avril 2018

n° 15