HAL
open science

Biologie de la cellule normale et pathologique : explorer la fonction des protéines.

Charlotte Corporeau

To cite this version:

Charlotte Corporeau. Biologie de la cellule normale et pathologique : explorer la fonction des protéines.. Biologie cellulaire. Université Bretagne Occidentale - EDSML école des sciences de la mer et du littoral, 2020. tel-03109000

HAL Id: tel-03109000

https://hal.univ-brest.fr/tel-03109000v1

Submitted on 13 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Habilitation à Diriger les Recherches

Ecole Doctorale EDSML

Biologie de la cellule normale et pathologique : explorer la fonction des protéines.

Dr. Charlotte Corporeau

Soutenance le 14 décembre 2020 devant le jury composé de :

Dr. Julia Morales, DR CNRS, UMR 8227 LBI2M Station Biologique de Roscoff.	Examinatrice
Dr. Catherine Brenner, DR CNRS, UMR 9018 CNRS Institut Gustave Roussy.	Rapporteur
Dr. Nathalie Mazure, DR CNRS, Inserm 1065 Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire de Nice.	Rapporteur
Pr. Christophe Magnan, UMR 825 CNRS Université Paris Diderot.	Rapporteur
Pr. Marc Blondel, Inserm UMR 1078 Université Bretagne Occidentale.	Examinateur
Pr. Vianney Pichereau, UMR 6539 UBO CNRS IRD Ifremer Université Bretagne Occidentale.	Examinateur

Table des matières

Préambule 2

I. L'amphibien urodèle *Pleurodeles waltl* : une espèce modèle pour étudier le fonctionnement de l'ovocyte. 4

1. Une connaissance approfondie de l'ovocyte d'amphibien urodèle *Pleurodeles waltl*. 4
2. Explorer la fonction des HSP/C70 par inhibition fonctionnelle. 6
   - 2.1 Ce que l'on connaît des protéines de choc thermique HSP/HSC70. 6
   - 2.2 Inhiber leur fonction pour la découvrir, avec la stratégie oligos antisens. 6
3. Ce que m'a apporté la thèse. 8
   - 3.1 L'importance du modèle. 8
   - 3.2 Deux notions : la thermo-tolérance et thermo-résistance. 9

II. L'huître plate Ostrea edulis : un mollusque marin face aux polluants. 11

1. Découverte d'un modèle marin. 11
2. Mesurer la réponse au stress par cytomérie en flux. 12
   - 2.1 Validation d'une technique semi-quantitative en CMF. 12
   - 2.2 Impact sur le phénotype cellulaire. 13
3. Ce que m'a apporté ce post-doctorat en biologie marine. 14

III. Le rat: un modèle de choix pour étudier une maladie métabolique, le diabète de type II. 16

1. Le métabolisme est régulé par les nutriments. 16
2. Un modèle pharmacologique et un modèle génétique d'insulino-résistance. 17
3. Apport nutritionnel en acides gras polyinsaturés à longue chaine n-3. 17
   - 3.1 Combiner les analyses pour une approche intégrée. 17
   - 3.2 Prévention de l'insulino-résistance. 18
4. De l'intérêt d'étudier une pathologie humaine chez un modèle vertébré. 20
5. Ce que m'ont apportées ces 8 années en fac de médecine. 21

IV. L'huître creuse: un invertébré au cœur des sciences de l'environnement marin. 23

1. L'intérêt du modèle *C. gigas* : petite et grande révolution. 23
2. Etudier les mécanismes physiologiques de *C. gigas*. 25
   - 2.1 Approche d'inhibition fonctionnelle par anticorps 25
   - 2.2 Etudes de l'expression des gènes et protéines du métabolisme énergétique 26
   - 2.3 Une approche pharmacologique d 'AMPK. 28
   - 2.4 Encore une petite révolution chez C. gigas : le kinome 29
3. L'interaction hôte-pathogène chez *C. gigas*. 30
   - 3.1 Le métabolisme énergétique au cœur de l'interaction hôte-pathogène 30
   - 3.2 L'effet Warburg invertébré. 33
4. Comment l'huître *C. gigas* devient un nouveau modèle. 35
   - 4.1 Un nouveau modèle en biologie des infections virales 35
   - 4.2 Un nouveau modèle en biologie du cancer. 35
5. Mes projets : Environnement et métabolisme chez *C. gigas*. 36
   - 5.1 Le micro-environnement extrême de la tumeur 36

5.2 Le micro-environnement extrême de l'huître C. gigas 36
5.3 Vers des approches intégrées 40
V. Conclusion. 45
VI. Bibliograhie. 46

Préambule

J'appartiens aux scientifiques qui étudient le monde animal, et non pas le végétal (moins bons souvenirs…). Mon échelle de travail est toute petite, c'est le compartiment intracellulaire, car j'étudie les protéines. Comment comprendre leur rôle ? Comment régulent-elles le fonctionnement normal de la cellule ? Comment renseignent-elles sur l'environnement cellulaire? Quel impact du stress sur leur fonction? Comment différencier les réponses physiologiques des réponses pathologiques ?

Des modèles vertébrés et invertébrés, plusieurs types cellulaires, la découverte de fonctions: je vais décrire dans mon HDR les ingrédients qui ont produit la science à laquelle j'ai participée depuis 1995. Je vais exposer quelques scénarios de ces épisodes passés en laboratoire de recherche fondamentale, où l'on tente de voir comment les protéines fonctionnent dans les cellules, de comprendre leur rôle. Avec pour seul objectif accroître la connaissance, sans se tromper, jusqu'à peut-être la preuve du contraire grâce aux chercheurs de demain. Sans but précis, et donc avec plein d'idées.

Les protéines dialoguent entre elles… Je citerai le physiologiste Alain Prochiantz, à l'époque directeur du laboratoire de Développement et Evolution du système nerveux à l'ENS. Belle rencontre pendant mes jeunes années scientifiques en embryologie, intégrées dans le cercle privé des labos parisiens. Chercheur, écrivain (« La biologie dans le boudoir »), philosophe, et drôle, il nous disait que « le but des protéines, c'est leur rencontre, elles sont créées pour ça ». Il voyait de la poésie dans leur structure qui s'additionne, se complète, s'emboîte, se déforme et s'arrange. A. Prochiantz m'a grandement inspirée pour imaginer comment pourrait fonctionner le vivant.

Thèse + 1 je suis post-doctorante à l'IUEM, au laboratoire UMR Bioflux (ancêtre du LEMAR), sous la direction de M. Auffret. Thèse + 2 je sors du monde de la recherche pour raisons personnelles. Thèse + 3, je suis enseignante SVT en collège et lycée : les 6^{émes} m'appellent maîtresse (!), et je dois enseigner la structure des protéines à une jeune lycéenne aveugle. Puis je rentre à la faculté de médecine de Brest, pour travailler dans le laboratoire EA948 en Biochimie avec Pr. J. Delarue, de retour en recherche. Je speede, je deviens multi-tâches, je me forme à de nouvelles techniques, je co-encadre ma première thèse, je gère les enseignements et les projets tutorés du master 2 ADNS de l'UBO.

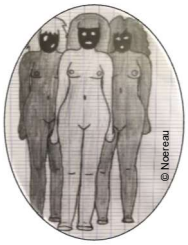
Thèse + 10, en 2008, j'ai deux enfants et je leur annonce que j'ai enfin le droit de mettre ma blouse. Je suis recrutée dans l'unité de recherche en Physiologie Fonctionnelle des Organismes Marins à l'Ifremer de Brest. Je m'intéresse au mode de fonctionnement des invertébrés marins, pour comprendre leurs mécanismes de régulations physiologiques, leurs spécificités d'adaptation à un environnement hyper dynamique. Je me sens désormais légitime pour continuer la recherche fondamentale, avancer vers ce qui qui m'intéresse, voir demain et encore plus loin et surtout, avec les autres. Cette légitimité à devenir ce que l'on souhaite impacte toute ma famille, toute ma vie, positivement, et pour le long terme…

Ce dont je parle dans mon HDR.

Mes travaux de recherche en biologie animale visent à comprendre les mécanismes physiologiques qui permettent aux espèces de s'adapter à leur milieu de vie, de répondre au stress, et d'identifier les mécanismes déréglés lors des pathologies. Mon fil directeur est l'étude de la fonction des protéines chez des espèces modèles. J'ai travaillé sur des espèces modèles pour la physiologie et la pathologie humaine (amphibien, rat) comme sur des espèces non-modèles d'invertébrés marins, véritables sentinelles du milieu côtier face au changement climatique (mollusques).

Une bonne partie des recherches que j'ai menées au cours de mes projets scientifiques sont abordées : biologie cellulaire, biochimie des protéines, approches moléculaires, approches ciblées et globales. Parfois je présente des résultats non publiés.

Ce qui reste caché.



Plein de résultats sur d'autres sujets. Plein d'idées. Un tas de projets non financés. Des intuitions fortes. Des questionnements. Ce qui m'a détruit et tout ce qui me renforce. Et la vie des autres, de mes enfants, des jeunes scientifiques que j'ai formés, de mes stagiaires, et de ces enfants atypiques qui m'intéressent énormément…

Ce que je propose, dans un ordre chronologique …

Je raconte nos expérimentations : choisies en réponse à nos questions, elles nous mènent vers de nouvelles hypothèses. Au cours du texte, j'intègre des encarts pour citer les étudiants que j'ai encadrés, les rapports et publications, les actions de communications associés aux résultats scientifiques. Je donne parfois des éléments de contexte scientifique, humain et sociétal, pour mieux raconter ces histoires, car la société a changé et la recherche aussi.

I. L'amphibien urodèle *Pleurodeles waltl* : une espèce modèle pour étudier le fonctionnement de l'ovocyte.

Après mes études à l'Université de Rennes 1, j'ai suivi en 1994 le DEA de la Cellule Normale et Pathologique de l'Université Paris V René Descartes, faculté de médecine. J'intègre le Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Développement (UMR 7622 CNRS- Paris VI) dirigé par Pr. JC Boucaut à Jussieu. Majore de promotion du DEA, j'obtiens une bourse du ministère MESR pour poursuivre en doctorat. Je soutiens ma thèse en décembre 1998 dans la spécialité Biologie Cellulaire et Moléculaire de la Cellule, sous la direction de M. Penrad-Mobayed, CR CNRS.

1. Une connaissance approfondie de l'ovocyte d'amphibien urodèle *Pleurodeles waltl*.

Les modèles animaux qui sont élevés dans les laboratoires de développement ont d'abord été les poussins (connaissez-vous les chimères caille-poulet ?) puis les amphibiens (Xénopes, Axolotl). Dans mon UMR, nous élevions des amphibiens urodèles *Pleurodeles waltl*.

Pleurodeles waltl

Ovocytes de stade VI défolliculés

Ce qui fait l'excellence de ce modèle amphibien pour la recherche fondamentale, c'est la connaissance approfondie des mécanismes de transcription et traduction au cours de l'ovogenèse.

Ainsi, dès le début de ma thèse, j'apprends que

- l'ovocyte est un lieu de stockage d'ARN et de protéines maternelles, à destination de l'embryon ;
- l'activité du complexe ARN pol II est régulé par des hyper-phosphorylations qui modifient ses interactions avec ses partenaires et les promoteurs;
- qu'un gène sera transcrit seulement si la chromatine est débobinée pour l'attachement de l'ARN Pol II (découverte des TATA box dans les promoteurs).

En effet, chez le *P. waltl* comme chez de nombreuses espèces animales, l'ovocyte est bloqué au stade diplotène de prophase méiotique (stade *Germinal Vesicle* VG ; **Fig. 1**). Et la programmation du développement embryonnaire est déjà réalisée en partie dans l'ovocyte avant même la fécondation. Car au cours de sa croissance, l'ovocyte édifie une réserve d'ARN et de protéines qui vont servir aux premiers stades du développement de l'embryon. Par exemple, l'ovocyte de *P. waltl* (1,2 mm) accumule plus de 10 000 transcrits, environ 200 000 fois le nombre de ribosomes présents dans une cellule somatique, et une quantité de protéines histones qui équivaut à l'assemblage de la chromatine d'une masse d'ADN de 2000 noyaux diploïdes…

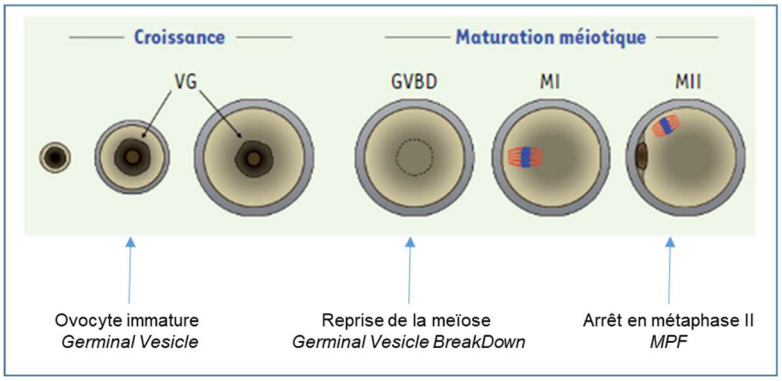


Figure 1 : Maturation ovocytaire.

Pour ranger tout ce petit matériel biologique dans l'ovocyte, son cytoplasme se régionalise, l'ovocyte est polarisé. Pôle animal coloré, pôle végétatif clair : l'axe pôle animal - pôle végétatif correspond au futur axe antéropostérieur de l'embryon *(« la têtête, la queuqueue »*). Je découvre ainsi l'importance de la localisation intracellulaire des ARN et des protéines, qui définissent où et quand les transcrits seront traduits, où et quand les protéines seront fonctionnelles et actives. Tout n'a pas l'air simple dans le monde intracellulaire…

La particularité de l'ovocyte de *P. waltl* au stade VG, c'est que ses chromosomes homologues sont associés en bivalents et prennent une configuration particulière dite en écouvillon, ou « lampbrush chromosomes » : ils déploient des boucles latérales qui sont le siège de transcription intense (**Fig. 2**). Ces chromosomes en écouvillon peuvent atteindre une taille géante de 800 µm. Ainsi l'on visualise directement l'activité de transcription dans l'ovocyte.

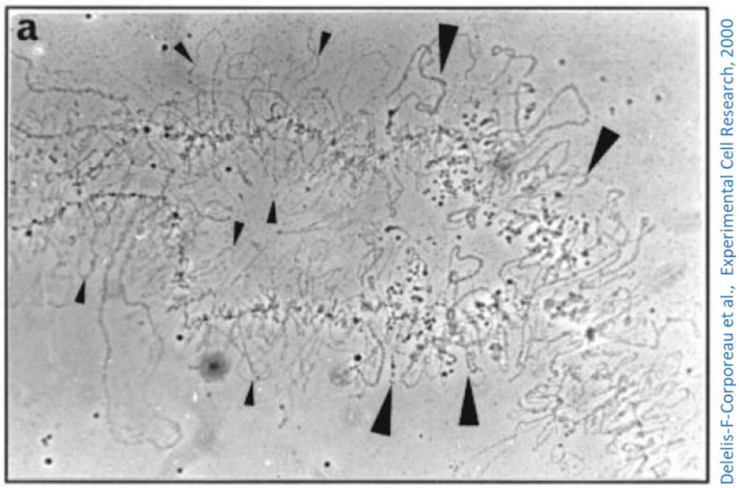


Figure 2 : Chromosomes en écouvillon de *P. waltl*. Les flèches indiquent des boucles latérales ARN.

2. Explorer la fonction des HSP/C70 par inhibition fonctionnelle.

2.1 Ce que l'on connaît des protéines de choc thermique HSP/HSC70.

En 1995, c'est l'époque où l'on découvre le rôle important des protéines de choc thermique HSP (pour « Heat Shock Protein ») dans la cellule somatique, en tant que molécules chaperons [1]. Elles sont découvertes en réponse au stress thermique (fièvre, inflammation, environnement) où elles protègent les fonctions biologiques (**Fig. 3**). Protection de la structure tridimensionnelle des protéines, plusieurs familles HSP classées en fonction de leur poids moléculaires (10 à 90 kDa), conservation très importante des séquences protéiques de la bactérie à l'homme... Tous ces éléments définissent l'universalité de cette réponse au stress chez toutes les espèces. Dans le génome de la levure, c'est une surprise d'identifier jusqu'à 11 gènes hsp70 (scoop en 2012 : l'huître creuse *Crassostrea gigas* en possède plus de 88 !).

Les protéines HSP70 sont inductibles c'est-à-dire que leur ADNc ne contient pas d'introns, ce qui accélère leur synthèse en réponse au stress (1 heure ; pas d'épissage). Au contraire, leurs équivalents constitutifs les HSC70 (pour « Heat Shock Cognate »), existent de façon basale en dehors de toute réponse au stress. Les HSC assurent le fonctionnement normal des cellules somatiques et l'on découvre leur rôle physiologique dans la mise en conformation des polypeptides naissants et le transport intracellulaire.

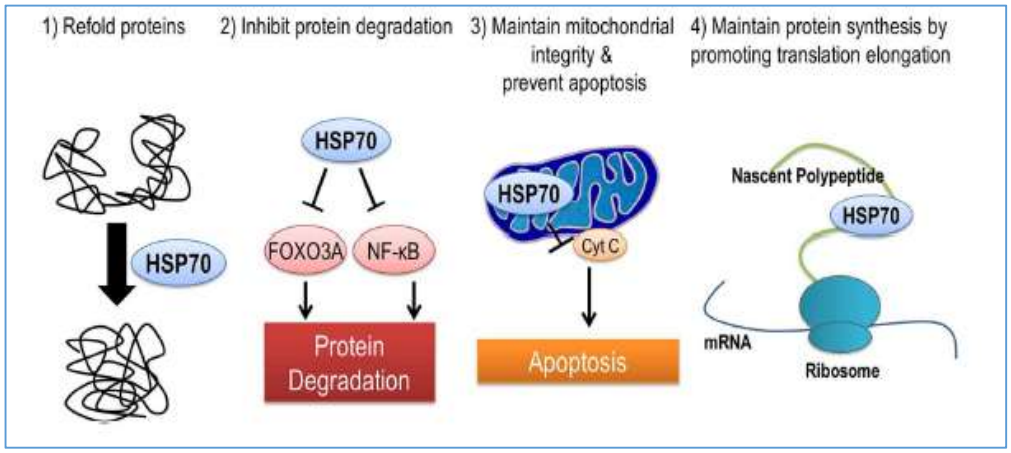


Figure 3 : Schéma des fonctions connues pour les protéines de stress HSP/C70.

2.2 Inhiber leur fonction pour la découvrir, avec la stratégie oligos antisens.

L'inhibition fonctionnelle d'une protéine permet de résoudre sa fonction. Elle commence par la connaissance de sa séquance : je clone le gène hsc70 de *P. waltl* car seulement le gène hsp70 était identifié (Delelis-Fanien et al., **1997,** c'est mon nom de jeune fille). Ainsi je mets en évidence une trop forte homologie entre HSP70 et HSC70 (72,5 % en nucléotides, 79% en AA) pour utiliser la stratégie d'inhibition fonctionnelle par injection d'anticorps qui ne serait pas spécifique.

En 2006, Andrew Z. Fire et Craig C. Mello ont reçu le prix Nobel de physiologie et médecine pour la découverte du RNA interférence pour inhiber la fonction d'un gène. Le RNAi permet d'invalider un ARNm pour empêcher la synthèse de la protéine correspondante, grâce à la formation de dimère ARN [2]. En 1996, on utilise la stratégie antisens: injecter dans la cellule des petits

oligonucléotides spécifiques pour détruire un ARNm ciblé pour bloquer la synthèse de la protéine correspondante (**Fig. 4**). Cette stratégie repose sur la connaissance d'une ribonucléase, la RNaseH, qui détruit les hybrides ADN/ARN qui sont naturellement formés lors de l'initiation de transcription par l'ARN pol II.

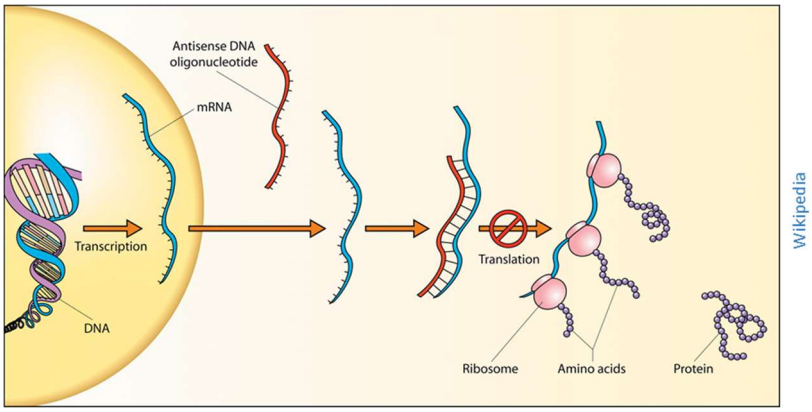


Figure 4 : Schéma de la stratégie antisens.

Nous avons donc utilisé la microinjection d'oligos antisens (AS) spécifiques dans l'ovocyte. Nous avons montré que ces oligos AS entrainent la destruction des ARNm hsp70 ou hsc70 ciblés spécifiquement (**Fig. 5**). Nous avons montré que nous avions bloqué spécifiquement la néosynthèse d'HSP70 ou d'HSC70. Nous avons découvert que l'absence d'HSP70 néosynthétisée a entraîné la perte des boucles latérales des chromosomes en écouvillon qui se sont recroquevillés en « boudins ». Cela reflète le blocage de l'activité transcriptionnelle de l'ARN Pol II. L'absence d'HSC70 néosynthétisée n'a rien fait (**Delelis-F-Corporeau** et al., 2000, ce n'est pas encore mon nom marital).

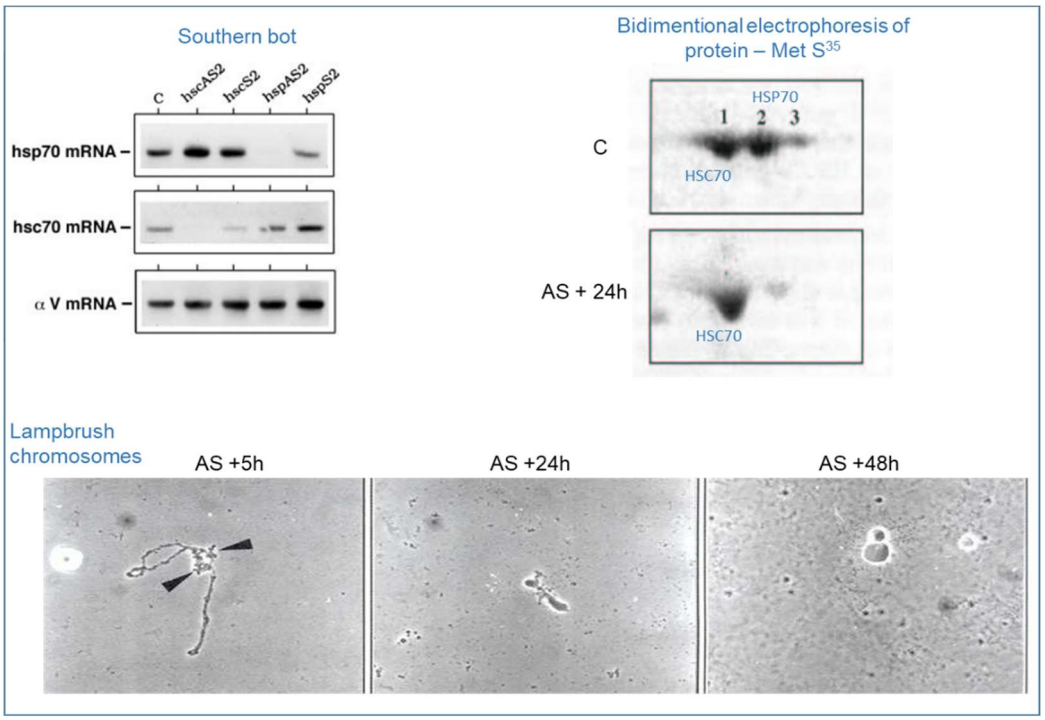


Figure 5 : Southern blot : Abondance des ARNm hsp70, hsc70 ou control (αV) après injection des oligos antisens spécifiques (AS) ou sens (S ; témoin négatif). Bidimentional electrophoresis : Autoradiographie de gels bidimensionnels de protéines totales d'ovocytes injectés avec l'oligo antisens hspAS incubés 24h avec de la Met S^{35}. Lampbrush chromosomes : Dynamique de la structure des chromosomes en écouvillon d'ovocytes injectés avec l'oligo antisens hspAS.

Ainsi mes résultats de thèse ont démontré:

- l'importance de la protéine néosynthétisée HSP70 pour contrôler l'activité de transcription par l'ARN pol II dans le noyau;
- l'absence de cette fonction pour la protéine néosynthétisée HSC70 malgré une très forte homologie.

3. Ce que m'a apporté la thèse.

3.1 L'importance du modèle.

Pendant ma thèse, je me suis rendue compte de l'intérêt d'avoir un modèle cellulaire parfaitement bien connu pour pouvoir renseigner sur la fonction d'une protéine. L'intérêt d'utiliser la stratégie antisens spécifique, pour inhiber la fonction d'une protéine précise et donc l'intérêt de connaître la séquence des gènes. Et l'importance d'utiliser plusieurs techniques moléculaires et biochimiques (clonage ; PCR ; southern ; bidimension ; traduction *in vitro*, protéines taguées ; microscopie) pour vérifier et accroître la robustesse de nos résultats.

Et je découvrais aussi que l'homologie entre deux protéines (plus de 79% d'identité en AA) ne reflète aucunement leur homologie fonctionnelle. L'identité de séquence n'est pas une identité de fonction, c'est une bonne première leçon…

Les protéines de stress HSP ont été découvertes par électrophorèse bidimensionnelle après incubation en Met S^{35} des cellules de drosophiles soumises à un stress thermique (sur une erreur de réglage d'étuve): on n'y voit plus que les spots correspondant aux HSP, néosynthétisées sous stress (**Fig. 6**) [3]. Ces résultats sont à l'époque considérés comme des artéfacts, non publiables parce que « sans importance biologique»… Malgré tout, Ritossa promeut l'intérêt de ses recherches sur son modèle qu'il considère « quelque part entre l'homme et la bactérie ».

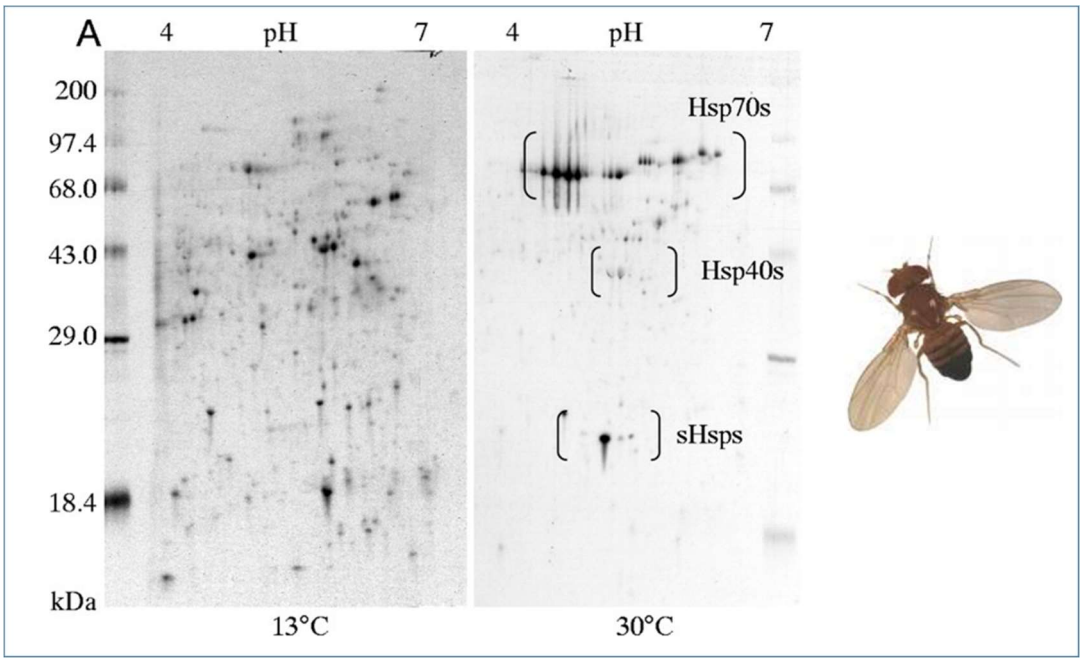


Figure 6 : Autoradiographie de gels bidimensionnels de protéines totales de cellules de drosophiles incubées à 13°C ou 30°C avec de la Met S^{35}.

3.2 Deux notions : la thermo-tolérance et thermo-résistance.

L'expression des HSP en fonction du vécu de l'animal permet de déterminer sa thermo-tolérance et sa thermo-résistance. Le rôle protecteur des HSP70 lié à ses fonctions de chaperon moléculaire a été déduit des expériences montrant que l'induction des HSP70 lors d'un stress était associée au développement d'une tolérance cellulaire vis-à-vis d'un stress ultérieur (**Fig. 7**): c'est la thermo-tolérance acquise pour un second choc thermique, et c'est la thermo-résistance acquise pour la protection face à d'autres stress [4] [5].

Nature du stress	Paramètres modifiés par un choc thermique	Références
Choc thermique létal	Mortalité ↘	(King *et al.*, 2002 ; Li *et al.*, 1983)
Pancréatite induite par administration de ceruléine	Lésions pancréatiques ↘	(Wagner *et al.*, 1996)
ARDS par instillation de phospholipase A_2	Mortalité ↘ inflammation pulmonaire ↘ lésions pulmonaires ↘	(Villar *et al.*, 1993)
Choc septique	Lésions pulmonaires ↘ mortalité ↘	(Koh *et al.*, 1999) (Hotchkiss *et al.*, 1993 ; Chu *et al.*, 1997)
Transplantation de poumon	Lésions d'ischémie/reperfusion ↘	(Hiratsuka *et al.*, 1998)
Ischémie de rein	Lésions ↘	(Perdrizet *et al.*, 1990)
Ischémie de foie	Lésions ↘	(Saad *et al.*, 1995)
Ischémie du coeur	Taille de l'infactus ↘, contractilité ↗	(Currie *et al.*, 1988 ; Marber *et al.*, 1993 ; Hutter *et al.*, 1994)

Figure 7 : Conséquence d'un choc thermique sur une réponse au stress de nature différente.

Ainsi, des axes de recherche appliquée se sont développées visant, d'une part, à utiliser l'expression des HSP70 comme biomarqueur de souffrance cellulaire et d'autre part, pour exploiter ses fonctions comme moyen de protection des cellules contre divers type d'agression. Ces deux notions de thermo-tolérance et thermo-résistance sont parfaitement d'actualité dans les recherches qui étudient l'impact du réchauffement climatique sur la physiologie des espèces.

Aujourd'hui, il est démontré que les protéines HSP/C70 régulent la structure chromatinienne qui joue sur l'expression des gènes, régulent la prolifération cellulaire dans l'embryon, et de nombreuses pathologies humaines s'accompagnent de dérèglement fonctionnels des HSP (maladies neurodégénératives ; tumorigenèse) [6] [7].

Articles

1997 Delelis-Fanien C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. Molecular cloning of a cDNA encoding the amphibian. *Pleurodeles Waltl* 70 kDa-heat shock cognate protein. ***B. B. R. C.*** 238, 159-164.
2000 Delelis-F-Corporeau C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. HSP70 is involved in the control of chromosomal transcription *in* the amphibian oocyte. ***Exp. Cell Res.*** 260, 222-232
Dépôt d'un gène EMBL: PWHSC70

Congrès

2 congrès internationaux: **1995**, Organisation Européenne de Biologie du Développement**; 1996**, 6th Xenopus International Conference.
1 congrès national:**1998**, Journées de l'UFR Sciences de la Vie Paris VI.

Enseignement

1995-1998: Monitrice Université Paris XII: DEUG SNV, TP et TD Biologie cellulaire, Biologie du développement.

Contexte

L'ovocyte est une grosse cellule qui se prête parfaitement bien à la micro-injection: c'est l'époque du clonage de Dolly. Je suis membre de l'association SFBD où je rencontre Jean-Paul Renard de l'INRA de Jouy-en-Josas qui clone les lapereaux, la vache Marguerite, incroyable, révolutionnaire, émouvant.

En 1996, Claudie-Andrée Deshays, 1ère spationaute française, vient au laboratoire pour emporter quelques-uns de nos *Pleurodeles waltl* dans la station MIR. Elle y découvre que le développement embryonnaire nécessite la gravité terrestre. On comprend plus tard que les ovocytes ont des cils membranaires sensibles à la gravité qui oriente et donc régionalise son cytoplasme : l'ovocyte se polarise sur terre, mais pas dans l'espace…

https://video-streaming.orange.fr/actu-politique/duplex-c-andre-deshays-mir-CNT00000196qVL.html?pid=SIl2WFC2AZWzJ7qSByIjitF90Oyhq%2FuTijjNVTqW8eXVInz8EpJ%2Bzdo6BrMN2gh7umA7Z52bEfQ%3D#plmAnchor.

Le bâtiment quai St Bernard est un haut bâtiment, une ancienne réserve de vins et liqueurs ; au troisième étage le labo domine la Seine et l'île St Louis. Pause-café dans les couloirs, accoudés aux congélateurs -20°C. Première salle informatique dans le laboratoire, premiers ordinateurs Mac, et bibliographie sur les disques mous Current Contents. Les résultats des manips se figent avec le photographe de Jussieu. Création par mes voisins de palier de l'ABG Association Bernard Grégory. On observe le désamiantage de Jussieu qui durera plus longtemps que ma thèse…

II. L'huître plate Ostrea edulis : un mollusque marin face aux polluants.

Après ma thèse, je cherche à quitter Paris, pour changer. *En attendant* de partir à l'étranger pour un post-doc international, je viens à Brest. *En attendant*, en 2000, j'intègre le laboratoire de Biologie Marine l'UMR 6539 Bioflux CNRS/ UBO de l'IUEM, ancêtre de notre LEMAR actuel, pour un post-doctorat européen sous la direction de M. Auffret, chercheur en écotoxicologie.

Dans le cadre du projet Européen DISENV « Disease in aquaculture and the environment » (1998-2001) dirigé par M. Auffret, je décroche un CDD de 18 mois avec pour objectif de mieux comprendre la réponse au stress chez l'huître plate *Ostrea edulis*.

Huître plate *Ostrea edulis*

1. Découverte d'un modèle marin.

Ll'huître creuse *Ostrea edulis* vit dans les fonds marins. Elle est un modèle phare pour les biologistes marins, pour étudier les interactions hôte-environnement dans le milieu marin. Il n'y a pas de zootechnie nécessaire pour récupérer des individus, et on se les procure facilement chez les ostréiculteurs bretons. Mais, je perçois assez vite les limites de ce matériel biologique: il n'a pas une origine standardisée, il ne correspond pas à un génotype connu ou contrôlé, nous ne connaissons pas son histoire de vie, et la coquille est une barrière à l'observation directe. Et il n'y a pas de cultures cellulaires.

L'immunité de l'huitre plate *Ostrea edulis* est portée par les hémocytes (Auffret et al., 1989). Notre laboratoire cherche à savoir si l'environnement impacte ces cellules (**Fig. 8**) et donc modifierait la capacité de défense immunitaire de l'huitre.

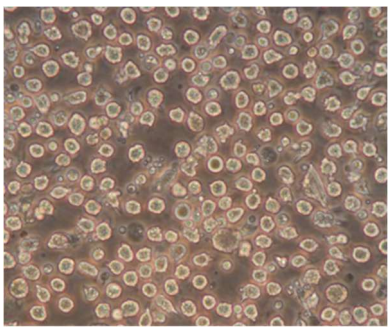


Figure 8 : Hémocytes d'huître plate *Ostrea edulis* (≤ 20 µm). La population hémocytaire se compose de hyalinocytes et de granulocytes distinguées morphologiquement par cytométrie en flux.

2. Mesurer la réponse au stress par cytomérie en flux.

Dans le projet DISENV, nous travaillons sur le stress thermique et sur une contamination Cadmium Cd^{++} ou Cuivre Cu^{++}. Notre collègue Dario Moraga (Pr. UBO) est en train de caractériser le rôle des Métallothionéines qui séquestrent les métaux lourds, et notre collègue Christine Paillard (DR CNRS) travaille sur l'immunité des bivalves. J'ai en charge une recherche plutôt appliquée : trouver une méthode de mesure sur des biomarqueurs de réponse au stress, à l'échelle cellulaire.

Je m'intéresse à développer une méthode de cytométrie en flux (CMF Facs Calibur©) encore non utilisée en biologie marine, sur les cellules hémocytaires de l'huître plate. Je suis formée par le personnel du service commun de l'Institut Jacques Monod (Mme Gendron, Paris VI). Nous collaborons avec N. Cochennec (IFREMER, La Tremblade) pour la mise au point des études biochimiques en cytométrie en flux.

Facs Calibur ©

2.1 Validation d'une technique semi-quantitative en CMF.

J'ai développé le dosage des ARNm et des protéines HSP/C70 par une méthode d'hybridation en CMF sur les hémocytes échantillonnés après un stress thermique sur *O. edulis*. Comme attendu, je montre que les ARNm hsp/c70 et les protéines HSP/C70 sont plus abondants dans les cellules qui répondent au stress thermique, (**Fig. 9**) dont la viabilité n'est pas altérée.

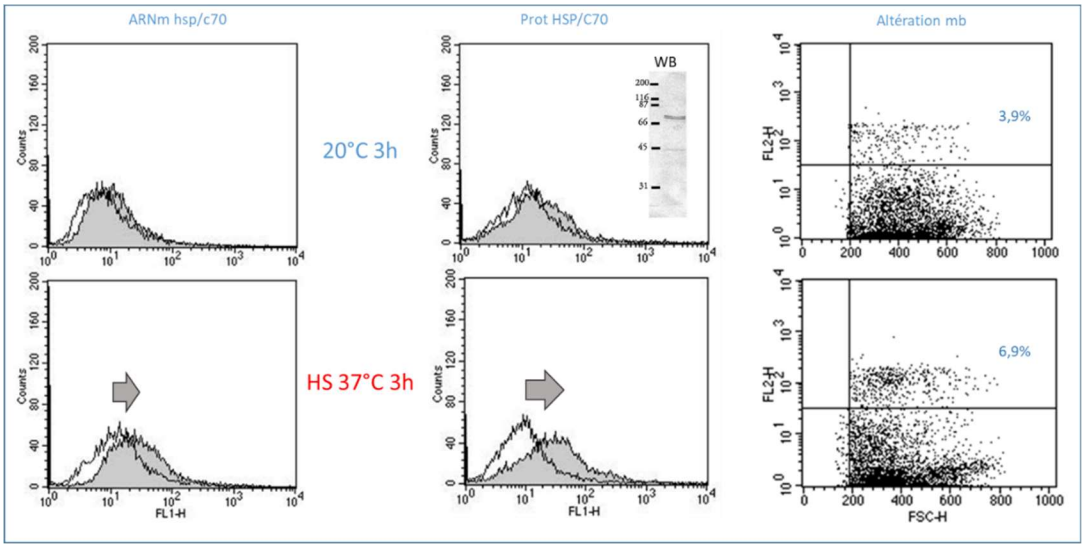


Figure 9 : Analyse « cell-by-cell » des hémocytes d'huître *O.edulis* maintenues 3h en condition témoin (20°C) ou en condition de stress thermique (37°C). (FL1H) L'abondance relative des ARNm hsp/c70 est détectée par hybridisation avec une sonde fluorescente RNA-RNA. (FL1H) L'abondance relative des protéines HSP/C70 est détectée avec un anticorps hétérologue anti-HSP/C70 validé en western-blot. Les histogrammes blancs sont obtenus avec la sonde RNA témoin ou en absence d'anticorps primaire. (FSC-H) L'altération de la membrane hémocytaire (% de cellules concernées) est estimée par intégration d'iodure de propidium.

En 2000, la bibliographie s'enrichit très vite sur les réponses au stress thermique chez les mollusques, et la réponse HSP/C 70 est identifiée comme l'un des mécanismes impliqués dans la survie aux hautes températures. Déjà, dans mes expérimentations, je me rends compte de la résistance cellulaire de ce modèle marin. J'ai testé un stress plus long, plus chaud, plusieurs jours à 41°C, une température qui n'est jamais rencontrée dans la nature chez cette espèce. Je me questionne sur la « raison » de cette thermo-résistance, et cela ne me quittera pas : c'est incroyable, comment et pourquoi avoir cette si forte capacité à survivre, à résister à l'environnement ? J'ai envie d'inventer un concept, « *oyster power* »…

2.2 Impact sur le phénotype cellulaire.

Sur les hémocytes d'*Ostrea edulis*, nous montrons que les hémocytes sont également sensibles au stress métallique : le stress métallique (Cd++) stimule l'expression d'ARNm métallothionéine et a un impact immuno-suppresseur en modifiant la fonction des hémocytes (phagocytose, production d'espèces oxygénées réactives, potentiel membranaire) (**Fig. 10**). Ainsi, mes travaux apportent une petite contribution à la réponse au stress chez *O. edulis* : nous arrivons à mesurer que les hémocytes sont sensibles aux métaux lourds, et que cela pourrait altérer leurs fonctions immunitaires et peut-être faciliter le développement d'organismes pathogènes en rendant les animaux plus sensibles aux maladies.

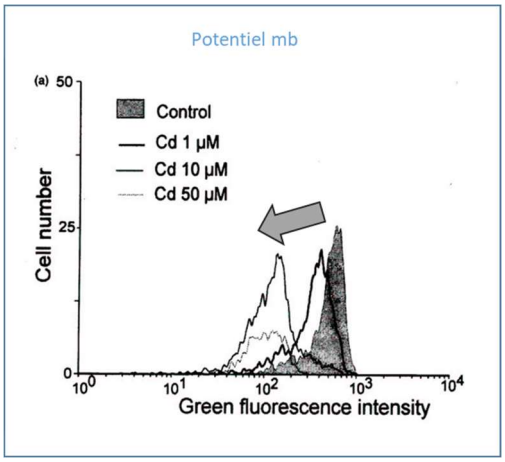
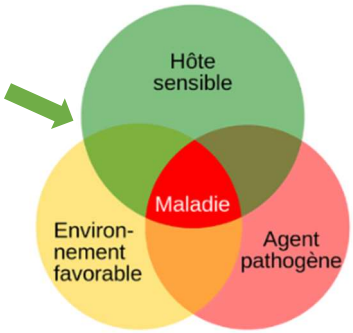


Figure 10 : Analyse « cell-by-cell » des hémocytes d'huître *O.edulis* maintenues Le potentiel de membrane hémocytaire est estimé par intégration de DIOC6.

J'apprécie vraiment de combiner une mesure moléculaire et biochimique à l'échelle de la cellule et de mesurer des phénotypes sur les mêmes cellules. Et j'apprécie de participer à cette recherche qui s'intéresse aux interactions hôte-environnement. Je suis rentrée par un petit côté dans le tryptique infernal des interactions hôte-pathogène-environnement.



3. Ce que m'a apporté ce post-doctorat en biologie marine.

J'ai totalement aimé ce que j'ai appris, ce que j'ai fait au LEMAR pendant un an et demi. Je découvre que travailler dans le cadre d'un projet Européen c'est avant tout fournir un rapport (avant même de publier !) : dire ce que l'on fait, dire ce que l'on dépense. J'ai mesuré l'intérêt de la biologie marine à l'échelle de l'Europe, qui soutient les recherches pour accroître nos connaissances sur une espèce d'intérêt commercial, qui nourrit les hommes. J'ai apprécié cet ancrage en Bretagne : en travaillant sur l'huître plate, tout le monde s'intéresse à ce que l'on fait, car tout le monde en a déjà vu ou mangé à Noël.

Mais je suis assez intriguée par ce modèle : on n'en connaît presque rien, on a trop peu de connaissance des gènes, les protocoles de PCR ne sont pas encore très bien standardisés, et je suis la première à faire un gel de protéines au labo. Je suis assez désemparée car je n'ai pas le temps de valider tous mes résultats, alors qu'il y avait tant de choses nouvelles à apporter : les western-blot, les ELISA , les gels bidimensionnels, les fractionnements nucléo-cytoplasmiques des cellules… Sans finir, j'ai démarré les lectines avec Christine Paillard, et la néosyntèse des hémocytes *in vitro* avec mes étudiants. Je dois quitter la recherche pour une raison privée. J'ai un goût de trop peu : si on comprenait mieux la réponse au stress, on saurait mieux identifier les interactions entre l'animal et son milieu, et comprendre ce qui peut fragiliser ou renforcer l'espèce. C'est peut-être pour cela que je reviendrai à la biologie marine… Pour comprendre mieux…

Articles

2002 Auffret M, Mujdzic N, Corporeau C, Moraga D. Xenobiotic-induced immunomodulation in the european flat oyster, *Ostrea edulis*. **Mar. Environ. Res.** 54, 585-589.

2003 Corporeau C, M. Auffret. In situ hybridization for flow cytometry: a molecular method for monitoring stress-gene expression in hemolymph cells of oysters. **Aquat. Toxicol.** 64, 427-435.

Congrès

1 congrès international: **2001,** Pollutant Response in Marine Organisms.

1 congrès national: **2000,** Immunologie des Invertébrés.

Encadrement

2000 Master 1 UBO. (1)

2001 Master 2 Université de Caen (1)

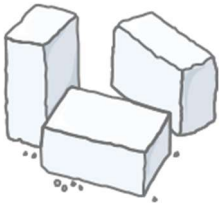
Contexte

En 2000, je me retrouve face à la mer, à l'Institut Universitaire Européen de la Mer IUEM, tout récent, que vous connaissez aujourd'hui plein comme un oeuf, avec sa « troisième tranche ». Nous étions seulement quelques biologistes. Il sentait bon les coquillages brûlés dans les couloirs…. Je me souviens de fêter le poste CNRS de Philippe Soudant (aujourd'hui DR CNRS) avec Christine Paillard (aujourd'hui DR CNRS, VP Culture à l'UBO) au bar de Sainte Anne le premier jour de mon post-doc. Christophe Lambert (IR CNRS) était post-doctorant au laboratoire, lui aussi attaché au cytomètre, et il est aujourd'hui l'expert en cytométrie du Lemar.

III. Le rat: un modèle de choix pour étudier une maladie métabolique, le diabète de type II.

Après une année de chômage, je suis remplaçante de professeur en Sciences de la Vie et de la Terre pour deux Collèges et un Lycée pendant quelques mois. Puis, j'intègre le laboratoire de Biochimie EA 948 du Pr. C. Berthou de l'UBO, sous la direction du Pr. J. Delarue (PU-PH en Nutrition), à la faculté de médecine de Brest. J'entre dans le monde du diabète de type II (ou "diabète gras").

Le diabète de type II est un état pathologique qui se caractérise par une augmentation du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique ≥ 1.26 g/l ; 7 mM à jeun). Le diabète de type II apparaît parce que l'organisme devient résistant à l'insuline dans le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. C'est un diabète insulino-indépendant. En effet, cette pathologie résulté d'un manque d'efficacité de l'hormone insuline à l'échelle de la cellule ; cela m'intéresse beaucoup de comprendre que ce n'est pas un manque de quantité d'insuline qui induit une pathologie, mais un manque de son efficacité. L'insuline est là, fonctionnelle, mais la réponse cellulaire à l'hormone est affaiblie, moins efficace.



1. Le métabolisme est régulé par les nutriments.

De la bactérie à l'homme, les fonctions des gènes sont régulées par les nutriments (glucides, cholestérol, acides gras) au niveau transcriptionnel, post-transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel (**Fig. 11**).

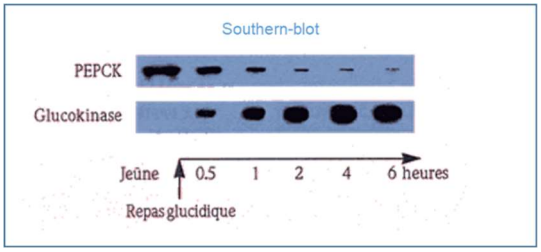


Figure 11 : ARNm de la PEPCK (enzyme de la gluconéogenèse) et de la glucokinase (enzyme de la captation et métabolisme du glucose) dans le foie de rat au cours d'un cycle à jeun - renourri.

L'insulino-résistance hépatique et musculaire qui caractérise le diabète de type II peut être modulée par des facteurs nutritionnels, et en particulier la nature des acides gras de l'alimentation [8]. On découvre à cette époque que l'excès d'acide gras libre perturbe la voie de signalisation de l'insuline (lipotoxicité) et l'on comprend mieux pourquoi l'obésité accélère l'apparition du diabète de type II.

Sur le plan biochimique, la réponse à l'insuline se caractérise par une voie biochimique complexe : c'est une cascade de signalisation intracellulaire activée par les phosphorylations induites lors de la liaison de l'insuline sur son récepteur transmembranaire. Les 2 altérations majeures de la voie de signalisation de l'insuline dans le muscle du diabétique de type II sont un défaut d'activation de la Phosphatidyl-inositol 3 kinase (PI3k) et une diminution des transporteurs du glucose insulino-sensibles GLUT4. Notre recherche est centrée sur l'effet d'un apport nutritionnel riche en acides gras polyinsaturés à longue chaine n-3 (AGPI-LC n-3) issus d'huile de poisson sur la voie insuline dans le muscle, le foie et le tissu adipeux.

2. Un modèle pharmacologique et un modèle génétique d'insulino-résistance.

Je réalise l'intérêt des espèces modèles: la richesse des outils, des protocoles standardisés, des modèles génétiques et plein d'approches possibles en physiologie et pharmacologie. Nous avons travaillé sur deux modèles d'insulino-résistance : lorsqu'elle est induite pharmacologiquement par la dexaméthasone ou physiologiquement par la prise d'alcool (rat Wistar), et celle liée au fonds génétique (rat Zucker fa/fa obèse). En effet, le rat Zucker fa/fa présente un défaut génétique sur le gène du récepteur de la leptine (doublement récessif pour le récepteur à la leptine). Par défaut de signalisation leptine, le rat Zucker fa/fa est hyperphagique, il devient obèse et insulino-résistant sans être hyperglycémique.

Rat Wistar

Rat Zucker fa/fa

3. Apport nutritionnel en acides gras polyinsaturés à longue chaine n-3.

3.1 Combiner les analyses pour une approche intégrée.

Pour ces espèces nous possédons tous les outils nécessaires à des études fonctionnelles *in vivo*. L'intérêt de ces modèles vertébrés est de combiner des études nutritionnelles (3 -5 semaines de régime contrôlé) à des analyses physiologiques (TOTG, glycémie, insulinémie, prise de poids, fonction du système vasculaire) et biochimiques en fonction des tissus (lipidomique, activité Pi3kinase, immunoprécipitation, phosphorylation d'IRS1 et d'AkT, GLUT4, réponse aux agents pharmacologiques).

Nous avons une parfaite connaissance des paramètres sanguins et des rythmes biologiques de l'espèce. Quel confort, tout a été développé : amorces, anticorps monoclonaux, hormones de synthèse, fractionnement subcellulaire, lipidomique, mesure d'affinité ligand/récepteur… Pour nos travaux, nous avons souvent utilisé le Test physiologique de Tolérance à la prise Orale de Glucose (TOTG ; **Fig. 12**) qui permet d'étudier la régulation de la glycémie de façon intégrée à l'échelle de l'organisme. Je prends plaisir à prendre soin de mes rats.

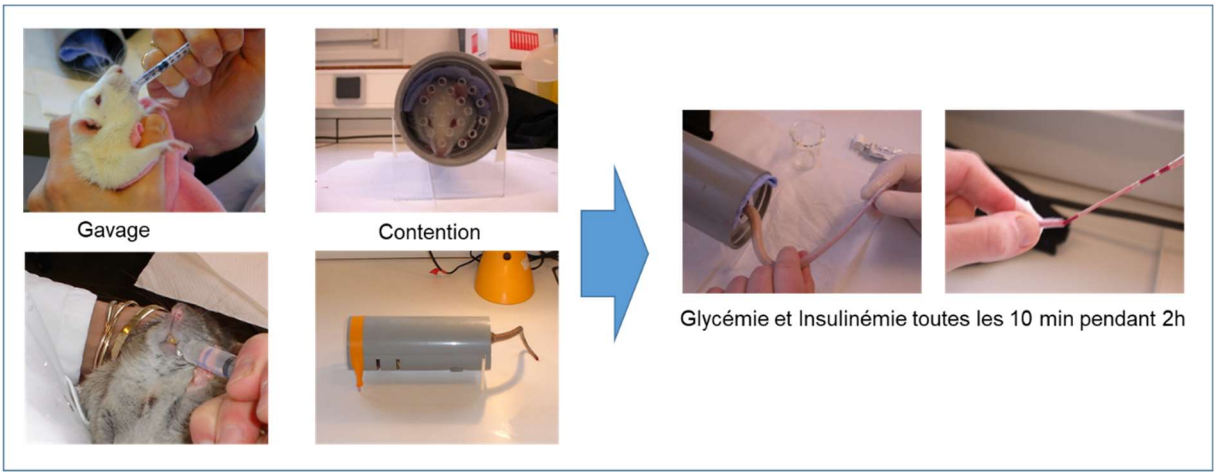


Figure 12 : Test TOTG d'hyperglycémie provoquée par voie orale (3g de glucose /kg).

3.2 Prévention de l'insulino-résistance.

Nous avons étudié si un apport faible d'huile de poisson (2,2 % des calories totales) module la voie de signalisation de l'insuline chez le rat nourri soumis à un régime normolipidique (6,6 % des calories totales issues des lipides). Nous obtenons l'huile de poisson riche en EPA (C20 :5 n-3) et DHA (C22 :6 n-3) (**Fig. 13**) grâce à un partenariat avec l'Ifremer de Nantes (JP Gouygou) et nous faisons fabriquer des croquettes à l'INRA de Jouy-en-Josas (Atelier de Préparation Aliments Expérimentaux) en contrôlant leur composition. Nous faisons varier la quantité d'AGPI-LC n-3 d'huile de poisson (EPA et DHA) dans le régime expérimental comparé au régime contrôle riche en AGPI -LC n-6 avec de l'huile de colza (LA ; C18 :2 n-6).

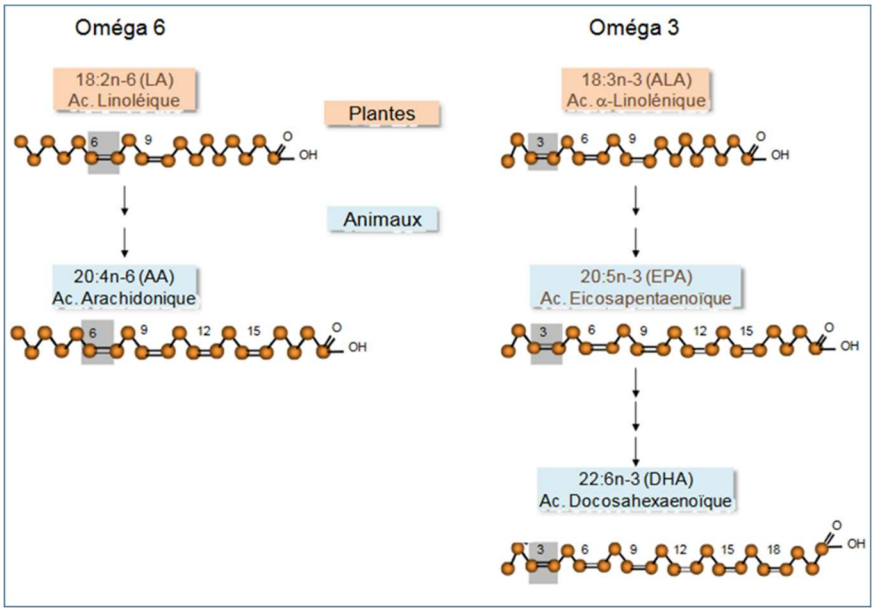


Figure 13 : Famille des acides gras polyinsaturés oméga 6 (n-6) et oméga 3 (n-3).
Chez l'homme, la conversion ALA en DHA est inférieure à 1%.

Ces acides gras sont des constituants fondamentaux des phospholipides des membranes cellulaires. La teneur en ces AGPI varie en fonction de l'apport alimentaire et joue sur les propriétés physico-chimiques des membranes. Vous le savez, la membrane n'est pas figée, elle est sujette à de nombreux mouvements et déplacements. Les AGPI agissent directement sur la fonctionnalité des protéines insérées dans la membrane, que ce soient de enzymes, des récepteurs, des transporteurs ou des canaux. Par example, ils facilitent le changement de conformation nécessaire à l'activité de protéines intrinsèques. Indirectement, ils induisent la ségrégation des radeaux lipidiques, qui sont ces domaines membranaires enrichis en acides gras saturés et cholestérol, auxquels sont associés des complexes protéiques actifs.

Nous avons montré que les AGPI LC n-3 (équivalent à trois repas de poisson gras par semaine chez l'homme) modifient la composition des membranes tissulaires chez le rat au bout de 3 semaines de régime. Et cet enrichissement en AGPI n-3 dans les membranes module de façon tissu-spécifique la voie de signalisation de l'insuline (**Fig. 14**). Nous avons démontré que les effets bénéfiques des n-3 passent principalement par leur action sur le tissu adipeux.

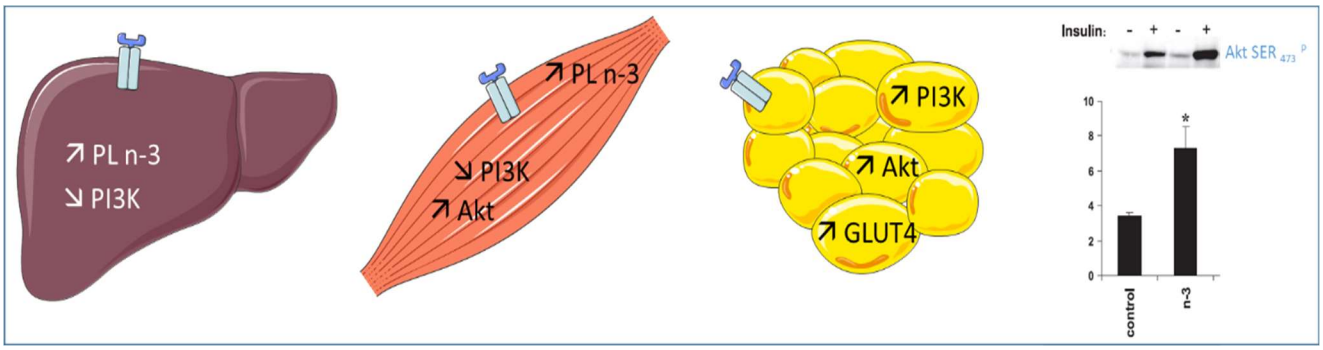


Figure 14 : Schéma des effets tissu-spécifiques induits par le régime n-3 sur la voie de signalisation insuline chez le rat. A droite : quantification par western-blot de la phosphorylation d'Akt SER $_{473}$ du tissu adipeux en réponse à l'insuline injectée *in vivo* chez le rat en fonction du régime (contrôle ou n-3).

La protéine kinase PI3K induit le stockage des nutriments (tels que les glucides) dans les cellules de nos tissus de réserve (ex : le tissu adipeux) lorsque nous avons digéré un repas (en hyperinsulinémie post-prandiale). Afin de mieux préciser les mécanismes biochimiques fondamentaux de l'effet des AGPI-LC n-3 sur la PI3K, nous avons au cours de l'année 2007 conduit une collaboration avec l'équipe du Pr. M. Blondel (INSERM U 613, Dir. Pr. C. Ferec) pour utiliser la levure comme modèle. Nous avons procédé à sa transfection avec un plasmide codant pour la PI3K, vérifié le caractère effectif de la transfection, et nous avons montré que les AGPI-LC n-3 purs (EPA et DHA) inhibaient la PI3K comme dans le foie et le muscle du rat, ce qui renforce l'hypothèse d'une interaction directe, inhibitrice, entre EPA DHA et Pi3K.

4. De l'intérêt d'étudier une pathologie humaine chez un modèle vertébré.

Les sources de financement sont nombreuses parce que l'on travaille sur le diabète, et c'est un confort absolu. L'utilité au monde rend notre travail tout à fait agréable, parce que nos sujets scientifiques deviennent forcément intéressants à chaque détour de conversation.
Le réseau des chercheurs est très international, très large. La concurrence est très forte, et c'est très motivant d'arriver à publier, d'avoir un résumé accepté à un congrès. Les congrès sont gigantesques, extravagants, car beaucoup d'industriels y sont présents : Nestlé, Danone, Kellog's.

C'est un véritable salon d'exposition international qui s'installe pendant les pauses café. La qualité des oraux et de la recherche est très élevée parce que appuyée sur une ambition internationale commune : prévenir le diabète de type II qui touche trop de pays, trop de monde. En travaillant sur le diabète, je découvre l'intérêt de mélanger chercheurs scientifiques, chercheurs médecins, cliniciens, parce que cela forge un esprit ouvert et la science fondamentale devient très vite multidisciplinaire. Des biopsies de patients peuvent être étudiées *in vitro*. Des études biophysiques peuvent être menées sur le mouvement des protéines transmembranaires contenues dans les radeaux lipidiques, parce que la nutrition impacte leur composition en acide gras. Et des modèles alternatifs sont utilisés pour compléter les mécanismes identifiés sur les rats ou souri : levure, cellules *in vitro,* membranes reconstituées.
Je réalise que c'est tellement intéressant d'évoluer dans un même et grand réseau, pour pouvoir devenir expert (certains le sont sur une kinase dans un type cellulaire) et apprendre tous les jours, dans cette gigantesque communauté scientifique.

Aujourd'hui, l'Union européenne a reconnu les allégations de santé relatives à la consommation d'EPA et DHA (**Fig. 15**).

Figure 15 : Allégations de santé reconnues pour l'EPA et le DHA (régulation EU 536/2013).

5. Ce que m'ont apportées ces 8 années en fac de médecine.

Le goût d'étudier la complexité : pas le même organe, pas le même contexte cellulaire, pas le même cytoplasme, donc pas la même régulation de la protéine et donc pas le même fonctionnement. Je retrouve tout ce que j'ai appris auparavant et (re-)découvre:

- L'intérêt d'avoir une approche intégrée par des techniques variées pour répondre à la même question, par une multiplicité des savoir-faire ;
- Des preuves évidentes que les régulations des fonctions sont tissu-spécifiques ;
- L'importance de comprendre que ce n'est pas l'absence de fonction qui induit une pathologie mais la désensibilisation du système, et qu'une seule mutation peut être responsable d'un phénotype global (le rat Zucker fa/fa est obèse)
- La nécessité d'avoir des outils et des techniques adaptées à l'espèce.

J'étudie ici une voie de signalisation, par son activation, et la corrélation avec le phénotype du rat. Le métabolisme se comprend si l'on stimule ses réponses, si l'on fait un challenge (ici avec l'insuline), pour voir si le fonctionnement du système de contrôle est classique ou modifié (ici les phosphorylations induites et la glycémie). J'étudie le métabolisme, l'activation tissu-spécifique des voies de contrôle. Je ne voudrais plus quitter cette recherche intégrée qui m'intéresse trop, de l'étude des signaux protéiques au phénotype. Ainsi, j'acquiers une autre dimension dans la recherche, plus intégrée, des protéines au phénotype.

Je fais beaucoup d'enseignement (UBO Quimper, Brest, Rennes, Caen), je deviens responsable des projets tutorés et des enseignements du master 2 Alimentation Droit Nutrition Santé (ADNS ; UBO), et je participe au co-encadrement de thèse de mon binôme de labo, Christelle Le Foll.

Articles

2004 Delarue J, Le Foll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity. ***Repr. Nutr. Dev***. 44,289-299.
2006 Delarue J, Li CH, Cohen R, Corporeau C, Simon B. Interaction of fish oil and a glucocorticoid on metabolic responses to an oral glucose load in healthy human subjects. ***British J. of Nutrition*** 95:267-272.
2006 Corporeau C, Le Foll C, Taouis M, Gouygou J-P, Bergé J-P, Delarue J. Adipose tissue compensates for defect of insulin signalling induced in liver and muscle by dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in rats. ***Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.*** 290 :E78,E86.
2007 Le Foll C, Corporeau C, Le Guen V, Gouygou J-P, Bergé J-P, Delarue J. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids dissociate phosphorylation of Akt from phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity in rats. ***Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.*** 292:E1223-E1230.
2009 Thioub S, Mansourati J, Corporeau C, Heylen E, Delarue J, Guerrero F. Effects of n-3 fatty acids and acute exercise on endothelium-dependent vasorelaxation in healthy rat aorta. ***British Journal of nutrition***. 101, 829-835.
2009 Couplan E, Le Cann M, Le Foll C, Corporeau C, Blondel M, Delarue J. Polyunsaturated fatty acids inhibit PI3K activity in a yeast-based model system. ***Biotechnology journal*** 4, 1190-1197.

Manuscrits

2002 J. Delarue, E. Plée-Gautier, Y. Amet, C. Corporeau. Tissu adipeux : captage du glucose, situations physiologiques, conclusion. (2ème partie) *Cah Nut Diet*, 2002, 37: 341-343.
2002 J. Delarue J, E. Plée-Gautier, Y. Amet, C. Corporeau. Tissu adipeux: différenciation adipocytaire et lipolyse (1e partie). *Cah Nut Diet*, 37: 279-284.
2007 J. Delarue, V. LeGuen, G. Allain, C. Corporeau, S. Guillerm. Can marine omega 3 fatty acids prevent and/or treat metabolic syndrome? *Current nutrition and food science* 3:151-156

Congrès

5 congrès internationaux: **2004**, European society nutrition; **2006**, American Diabetes Association; **2006,** journées francophones de nutrition**; 2007**, European nutrition conferences; **2009**, European Association for the study of Diabetes.
1 congrès national: **2003**, Société Française de Nutrition.

Encadrement

2002,03 Licence professionnelle Aliments Santé UBO Quimper (3)
2002-05 Co-encadrement de Thèse UBO avec Pr. J. Delarue. **Effets des acides-gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur la voie de signalisation de l'insuline chez le rat** (C. Le Foll).
2004,05 Master 1 Sciences - Technologies santé – Sciences du vivant, UBO (2)
2006 Master 2 Biotechnologie UBO UFR médecine (1); Master 2 Alimentation Droit Nutrition Santé UFR médecine (4)
2007 IUT Quimper (1) ; licence professionnelle Aliments Santé UBO Quimper (1)

Enseignement

2006: ATER section 64 Biochimie et Biologie Cellulaire, UBO: M1 Sciences-Technologie-Santé et Sciences du Vivant; M2 Biotechnologie et Biosanté; M1 et M2 ADNS.
2005 Assitante Hospitalo Universitaire, CHRU Brest : IUT Quimper, Analyses Biologiques et Biochimiques ; M1 Santé ; PCEM2 ; M1 ADNS.

Contexte

Bac+16, Thèse+8, je passe du statut d'assistante hospitalo-universitaire au statut ATER en section 64 Biochimie et Biologie Cellulaire à l'UBO : le choc, il y a un gigantesque fossé entre les salaires…Pour quelles raisons vraiment ? Au CHU, j'ai un très curieux souvenir d'avoir eu le privilège d'ouvrir les tiroirs qui contiennent les collections de calculs rénaux humains…Et le très curieux souvenir d'avoir visité le service d'anatomie du rez-de chaussée de la fac de médecine, aujourd'hui fermé à clé. En effet, tout le monde n'est pas prêt à regarder (une partie de) ses pairs en bocal. Après sa thèse, Christelle est restée dans le monde du diabète, en surfant sur le réseau de J. Delarue : après 3 ans de post-doc aux USA, elle est depuis presque 10 ans chercheur à l'Université de Zurich, à l'institut de physiologie vétérinaire (https://www.vetphys.uzh.ch/en.html).

IV. L'huître creuse: un invertébré au cœur des sciences de l'environnement marin.

Après mes expériences sur la voie de signalisation insuline chez les vertébrés, je reprends mes recherches sur les invertébrés marins en tant que cadre de recherche en Physiologie au Laboratoire de Physiologie des Invertébrés de l'Ifremer de Brest. J'y trouve une occasion unique d'appliquer mes savoir-faire en analyses biochimiques, ciblées et globales, pour étudier la fonction des protéines chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*. J'ai tout de suite intégré les projets de recherche de mes collègues LPI, et je les en remercie.

Huître creuse *Crassostrea gigas*

1. L'intérêt du modèle *C. gigas* : petite et grande révolution.

L'huître creuse *Crassostrea gigas* est un richesse économique importante à l'échelle régionale, nationale et européenne. C'est une espèce sentinelle des habitats marins estuariens et côtiers, soumis à des contraintes environnementales. C'est un véritable modèle d'intérêt pour comprendre les mécanismes d'adaptation à un environnement hyper dynamique et aux pollutions d'origine anthropique. Je comprends que c'est l'un des modèle phare en biologie marine, car son cycle d'élevage en aquaculture est maitrisée (**Fig. 16**). Les généticiens sélectionnent des familles d'huître sur des caractères d'intérêt que nous, les physiologistes, pourrons étudier. Toutes ces connaissances font que *C. gigas* est une espèce modèle en biologie marine et je vais vite réaliser qu'elle est un modèle unique.

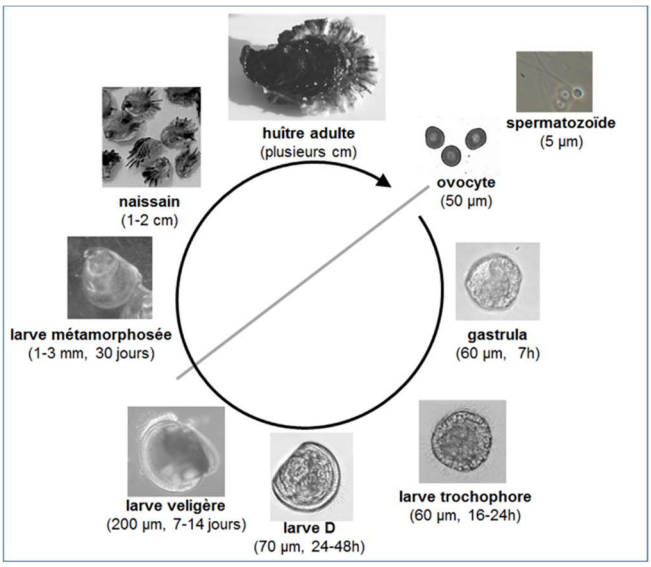


Figure 16 : Cycle de vie de *C. gigas*.

Ainsi, j'ai développé plusieurs projets de recherche pour étudier les mécanismes intracellulaires impliqués dans l'adaptation au stress biotique (nutrition, pathogènes) ou abiotique (hypoxie, température, pollution). J'ai cherché à identifier les réponses au stress chez les larves, les juvéniles, et les adultes *C. gigas*, et à déterminer des biomarqueurs de la qualité des gamètes produits. Je développe des approches ciblées, la protéomique, des approches fonctionnelles, nouvelles, pour mieux comprendre la physiologie et la pathologie chez *C. gigas* au travers de l'étude des protéines, de leur expression, de leur régulation. Je commence mes premiers gels d'acrylamide et les premiers blots sur *C. gigas* dès mes premières semaines au LPI, et j'en fais toujours…

Une première petite révolution : le choix de travailler sur des naissains standardisés produits par l'Ifremer grâce aux actions de Bruno Petton (action FINA) [9]. Nos résultats sont plus fiables: l'origine des naissains est contrôlée, les cohortes de NSI sont produites à la demande, les mortalités du NSI sont reproductibles d'une année sur l'autre. Nous avons désormais un matériel biologique standardisé, reproductible ! Je remercie Bruno Petton pour ce qu'il est, pour ce qu'il fait, pour ses initiatives, ses intuitions, ses idées.

Et en 2012, c'est la grande révolution chez *C.gigas* ! Nous avons le génome, enfin [10]! Pour moi cela signifie :

- La découverte de l'originalité du génome de *C. gigas* par rapport à d'autres vertébrés et invertébrés;
- Un grand livre ouvert sur les voies de signalisation qui régulent les fonctions chez cette espèce;
- Et des fonctions inédites à découvrir, car *C. gigas* possède plus de 8000 protéines de fonctions encore totalement inconnues, n'ayant aucun équivalent dans aucun des génomes séquencés jusque-là (**Fig. 17**).

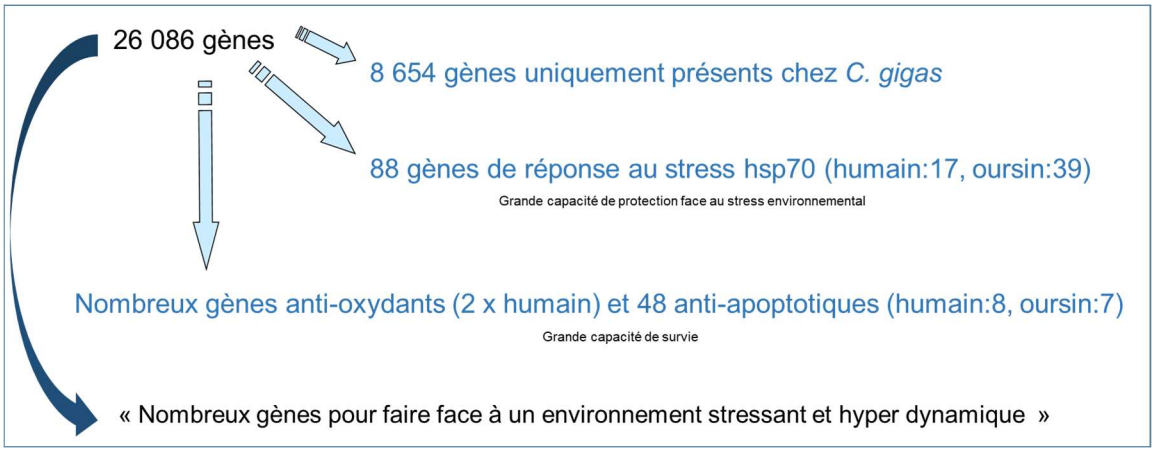


Figure 17 : Quelques caractéristiques du génome de *C. gigas*.

L'huître à l'heure du génome : j'ai l'intuition que *C.gigas* est à part dans le monde animal.

2. Etudier les mécanismes physiologiques de *C. gigas*.

2.1 Approche d'inhibition fonctionnelle par anticorps

Quand j'arrive à l'Ifremer il y a 12 ans, nous travaillons dans le contexte des maladies estivales qui touchent l'huître creuse *Crassostrea gigas*. Ces mortalités estivales touchent les huîtres qui sont en cours de développement gonadique.

L'intérêt du modèle *C.gigas* est de disposer d'huîtres génétiquement sélectionnées sur la base de leur résistance (R) ou susceptibilité (S) aux mortalités estivales. Ainsi, nous nous attachons à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la résistance ou la susceptibilité des huîtres à ces mortalités. Nous comprenons que si les mortalités touchent les huîtres en développement gonadique, c'est parce que l'état énergétique de C. gigas conditionne sa réponse aux pathogènes.

Les approches moléculaires haut débit, à l'époque réalisées par microarray, nous permettent d'isoler quelques gènes différentiellement exprimés dans ces familles R/S. Je m'intéresse à un gène en particulier qui est le plus différentiellement exprimé, le gène TGFβ. J'utilise une approche d'immuno-inhibition pour étudier le rôle de la protéine TGFβ dans la gonade (**Fig. 18**).

Nous développons d'abord les outils : clonage du gène et synthèse de la protéine TGFβ recombinante en système hétérologue. Pour cela je passe deux mois à Roscoff, dans le laboratoire de Mirjam Czjzek de biologie Intégrative des Modèles Marins. Merci à Mirjam, Agnès, Sabine, Tristan. Nous aurions tous aimer tenter la cristallographie, mais jamais nous n'avons obtenu assez de protéine recombinante (à la différence de Didier Flament mon collègue Ifremer de Brest qui venait et repartait avec des patates !). Ainsi nous validons un anticorps hétérologue pour sa reconnaissance sur la protéine native TGFβ recombinante.

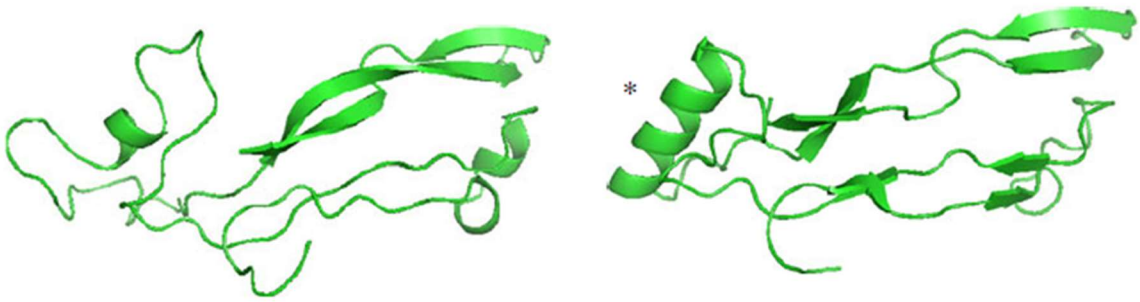


Figure 18 : Structure modélisée du TGFβ de *C. gigas* (gauche) comparée au TGFβ chez l'homme (droite).

De retour au labo, à Argenton, auprès des huîtres *C. gigas* conditionnées au laboratoire, je développe l'injection *in vivo* de l'anticorps. Cette injection permettra d'invalider la fonction de TGFβ dans la gonade en cours de maturation, cette protéine étant extracellulaire. Avec Elodie Fleury la thésarde du laboratoire, nous montrons qu'il en résulte une diminution du développement gonadique. Plus tard, nous confirmerons le rôle de la protéine TGFβ dans le développement gonadique par l'approche RNAi que nous développons chez *C. gigas* pour étudier la fonction des gènes.

2.2 Etudes de l'expression des gènes et protéines du métabolisme énergétique

Renseigner sur l'état énergétique de l'animal permettra de mieux comprendre sa capacité de croissance, de réponse, de défense, de vulnérabilité face aux pathogènes. Ainsi, je développe des approches d'analyses protéomiques et des approches fonctionnelles pour identifier les protéines et les voies de signalisation qui régulent le métabolise énergétique de l'huître.

Chez toutes les espèces, les protéines kinases sont des protéines intracellulaires qui traduisent les signaux de l'environnement en régulations cellulaires pour couvrir les besoins physiologiques de l'animal en fonction de son environnement. Forte de mes expériences chez les vertébrés, j'encadre deux thésards (E. Guévélou et Y. Epelboin) pour étudier la voie de signalisation AMPK véritable senseur métabolique, chez *C. gigas.* La protéine kinase AMPK active les voies de production d'énergie cellulaire (ATP) et inhibe les voies consommatrices d'ATP en cas de demande énergétique et de réponse au stress : jeun, hypoxie, exercice physique, mouvement du spermatozoïde.

Avec Eric, nous caractérisons le gène (pas encore de génome à cette époque) et nous étudions l'expression et la phosphorylation d'AMPK ser ^{473} au cours du développement gonadique chez la femelle et le mâle (**Fig 19**). Nous démontrons l'homologie de fonctionnement d'AMPK entre les vertébrés et *C.gigas* liée à la demande énergétique pour la production des gamètes (activation plus forte pendant les mitoses mâles). Et comme chez les autres espèces, nous décrivons qu'AMPK joue un rôle non seulement dans le développement gonadique mais aussi dans la réponse à l'hypoxie prolongée.

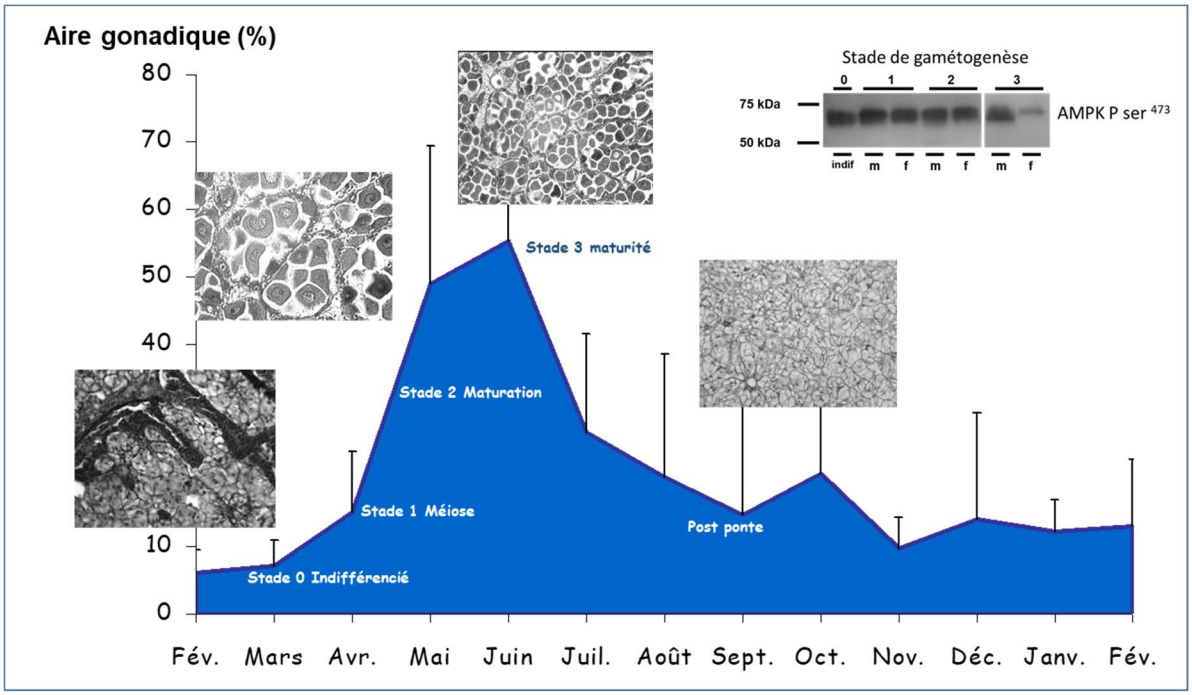


Figure 19 : Les analyses des expressions de gènes et de protéines dont AMPK et AMPK p ser ^{473} ont été réalisées sur 4 stades de reproduction et pour les 2 sexes (m mâle ; f femelle).

Avec Yanouk, nous identifions que des doses environnementales de pesticides (doses traces car en très faible concentration ; pesticide seul ou en mélange) changent la régulation d'AMPK (**Fig. 20**). Nos études se veulent très proche de la réalité environnementale, et le choix des pesticides s'est porté sur les deux composés majoritairement présents dans les eaux de mer bretonnes (suivis de l'Idhesa : metconazole, isoproturon). Ainsi, nous montrons qu'AMPK est sensible aux polluants, et que le métabolisme énergétique de *C. gigas* est une cible des pesticides.

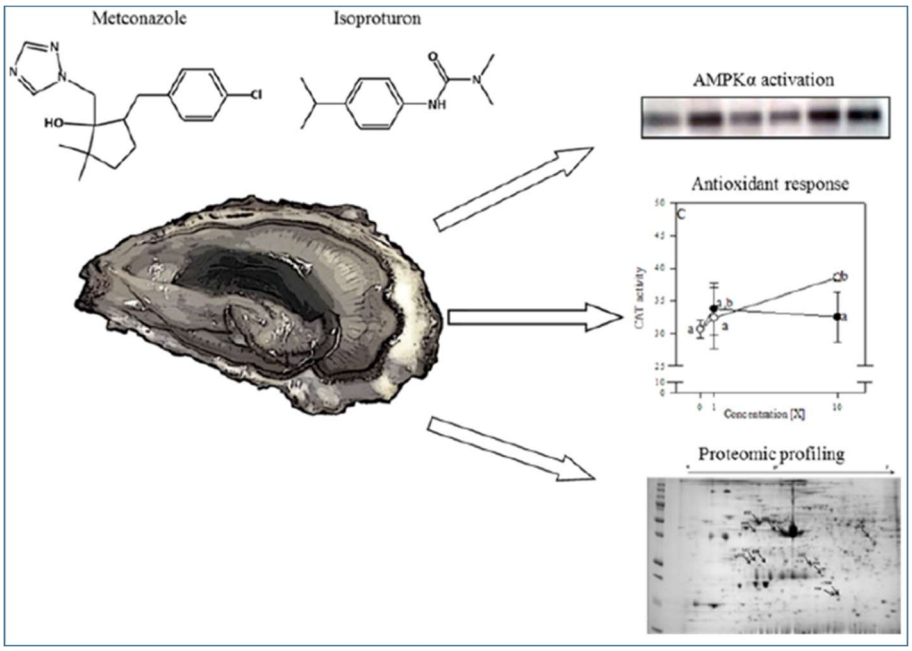


Figure 20 : Les analyses des expressions de protéines, dont AMPK, des activités enzymatiques et des protéomes différentiels ont été réalisées pour des doses trace de pesticides, seul ou en mélange.

Certaines publications dans ces années-là prouvent que chez le taureau, les pesticides à dose faible perturbent la qualité des spermatozoides au travers d'une dérégulation d'AMPK… Alors que l'on s'inquiète des pertes de qualité des gamètes chez les hommes soumis à des polluants agricoles, je guette, mais rien n'est publié sur l'altération possible d'AMPK par les pesticides chez le spermatozoïde humain, cette kinase étant pourtant si homologue à l'AMPK de *C.gigas* (**Fig. 21**)…

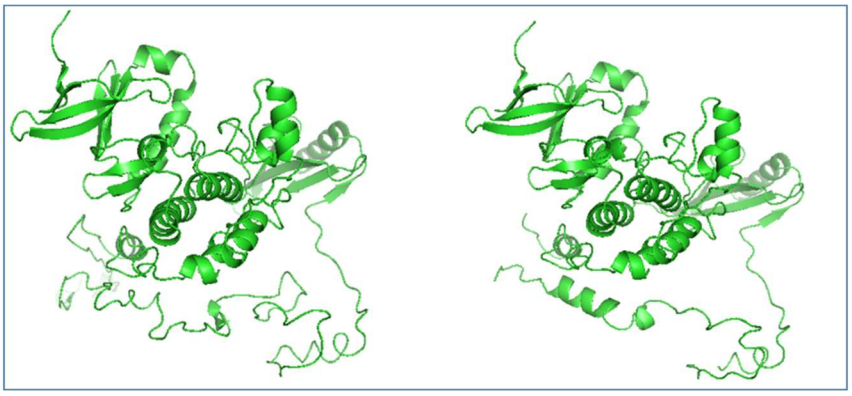


Figure 21 : Structure modélisée d'AMPKα de *C. gigas* (gauche) comparée à AMPKα chez l'homme (droite).

2.3 Une approche pharmacologique d 'AMPK.

Revenons à *C gigas*. Etonnement, nous démontrons par une approche pharmacologique avec un agoniste d'AMPK, l'Aicar [11], que la dose maximale chez le rat, qui provoque un amaigrissement léthal, n'entraine pas de phénotype mortel chez *C. gigas* (**Fig. 21 et 22**).

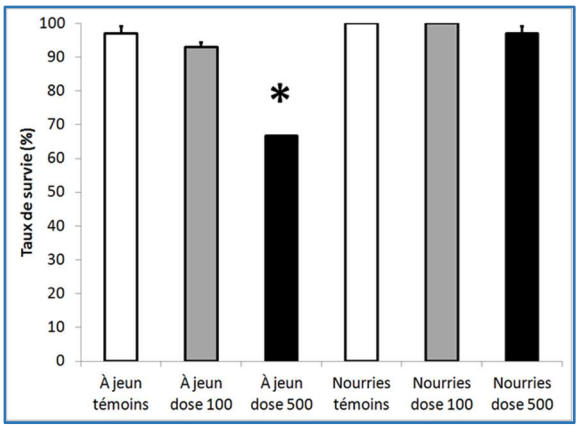


Figure 22 : Effet de l'injection *in vivo* d'AICAR (100mg/g ou 500 mg/g) chez l'adulte *C. gigas* à jeun ou nourri.

Je m'interroge très vite ; j'ai l'impression que *C. gigas* a une capacité tout à fait originale de résistance face à un dérèglement d'AMPK. Autrement dit, l'huître serait AMPK résistante, elle ne pourrait pas devenir pathologique par dérèglement métabolique, à mon sens c'est tout le contraire des vertébrés…Cela me rappelle la poule, modèle phare en nutrition et métabolisme pour l'INRA de Nouzilly. Lors s'une formation chez eux, ils m'avaient expliqué que la poule est un modèle unique en nutrition humaine car elle ne peut pas devenir insulino-résistante ! Sa voie de signalisation insuline ne peut pas se déréguler…

Ainsi, *C gigas* pourrait-elle être considérée comme un modèle de résistance métabolique ? Je raccroche cette hypothèse à nos résultats : la découverte d'une bande supplémentaire dans nos western-blots AMPK. En effet, *C. gigas* produit une protéine kinase AMPK tronquée. Depuis 2012, une belle hypothèse est publiée sur le rôle des kinases tronquées en biologie du cancer [12,13]… Ces kinases tronquées résultent de la transcription de pseudogènes, d'un épissage alternatif, ou de la coupure d'une protéine kinase entière. Les kinases tronquées serviraient de tampon, de leurre, pour empêcher les signaux en amont des kinases d'être transduits en aval sur les effecteurs cellulaires et ainsi la cellule cancéreuse change son système de contrôle métabolique, indépendemment des signaux extérieurs, pour être plus résistante qu'une cellule normale.

Nous ne pourrons pas prouver ces mécanismes chez *C gigas* tant qu'il n'y a pas de modèle cellulaire disponible. Nous pensons que la kinase AMPK tronquée permettrait d'éviter à *C. gigas* une sur-stimulation d'AMPK en réponse à des situations d'hypoxie, que l'huître rencontre naturellement chaque jour dans son milieu naturel, à marée basse. Nous restons sur l'hypothèse que ces régulations par kinase tronquée permettraient à l'huître de maintenir une fonction cellulaire normale, alors que l'environnement envoie des signaux de stress (absence de nutriments, hypoxie), pour ne pas induire de changements métaboliques importants lorsque l'environnement varie, au rythme des marées. Cette hypothèse permettrait de comprendre la

base biochimique de la capacité particulière de l'huître à maintenir ses fonctions physiologiques (croissance, reproduction) dans des environnements hyper dynamiques (l'estran), là où une cellule vertébrée ne pourrait pas résister.

2.4 Encore une petite révolution chez C. gigas : le kinome

Au travers de ces expériences, j'ai compris l'intérêt d'étudier les kinases chez *C. gigas* par comparaison avec les vertébrés. Les protéines kinases sont les protéines clés qui dirigent les réponses cellulaires en réponse à l'environnement. Ainsi, Yanouk a profité de la disponibilité du génome pour travailler avec la cellule bio-informatique de l'Ifremer sur la caractérisation du kinome (**Fig. 23**), l'ensemble des protéines kinases.

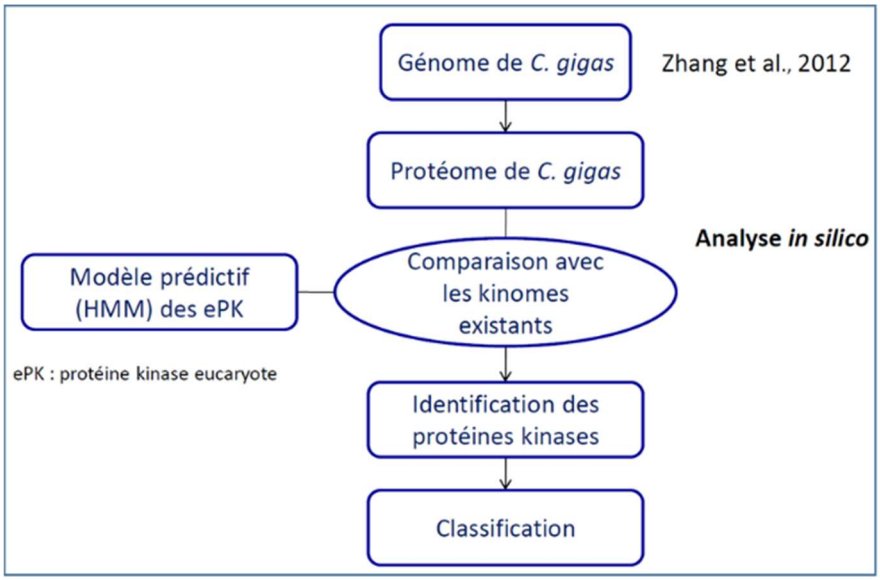


Figure 23 : Architecture bio-informatique pour l'identification du kinome chez *C gigas*. Ce modèle est disponible à l'Ifremer pour d'autres kinomes sur d'autres espèces.

Et ainsi, nous avons très vite identifié des originalités chez *C. gigas*:

- Le kinome de gigas est plus proche des vertébrés, en homologie de séquence, que de celui de l'oursin, qui vit dans le milieu intertidal.
- Les 9 groupes de kinases ePK (eukaryotic Protein Kinases) sont parfaitement bien représentées avec une distribution similaire à l'homme kinases et et les sites de régulation des kinases sont 100 % homologues aux kinases humaines
- La plupart de ses sous-familles chez l'huître ne possèdent qu'une kinase tandis qu'il y a plusieurs isoformes chez les vertébrés. Autrement dit, le kinome est simplifié chez l'huître *C. gigas*, alors qu'elle est capable de s'adapter à un environnement beaucoup plus plastique que chez l'homme.
- Un groupe de kinases est énorme, celui des récepteurs à guanylate cyclase avec 23 RGC (**Fig. 24**) dont les membres sont des récepteurs transmembranaires, alors que toutes les autres espèces n'en ont que très peu (aucune chez la levure ; 5 chez l'homme ; 6 chez la drosophile ; 8 chez l'oursin). Seul *Caenorhabditis elegans* (avec 27

RGC) présente cette similarité avec l'huître creuse, a priori reflétant des capacités inédites de détection de l'environnement (signalisation du goût et de l'odorat)….

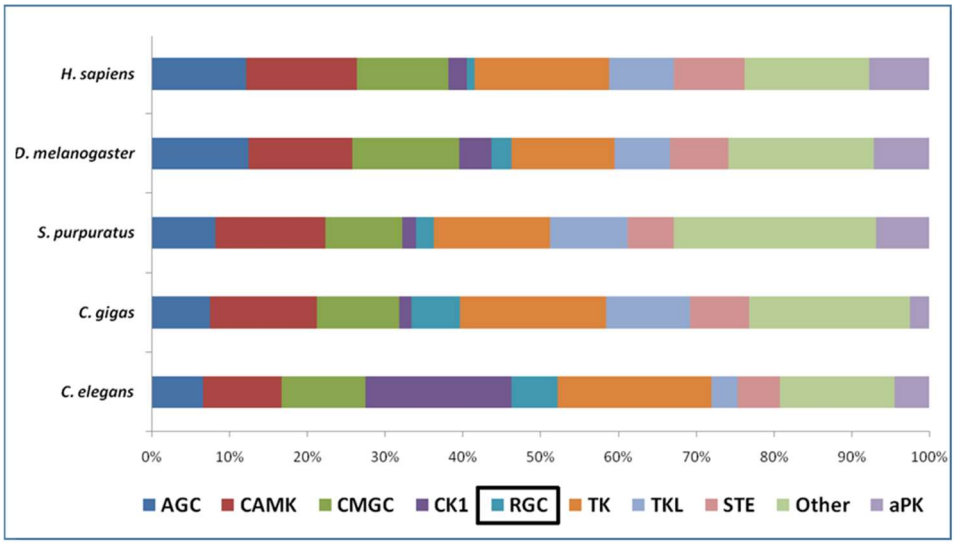


Figure 24 : Le kinome chez *C gigas* comparé à d'autres espèces dont le kinome est connu.

Ces recherches m'encouragent à travailler sur l'étude des kinases chez *C. gigas*. Nous disposons d'anticorps hétérologues phosphorylés qui ont toutes les chances de fonctionner car les sites de régulation sont 100% conservés. Et les approches pharmacologiques devraient pouvoir être uitlisées car les structures tridimensionnelles des kinases sont extrêmement bien conservées (**Fig. 25**).

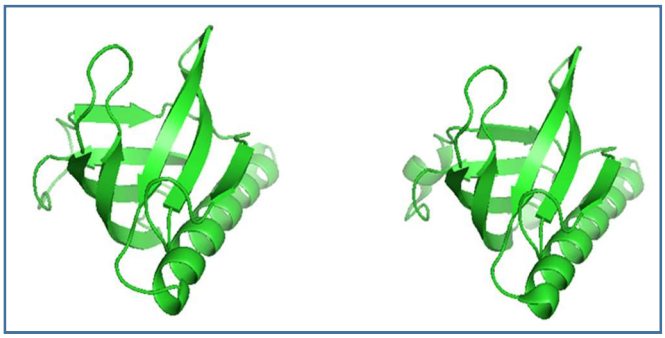


Figure 25 : Structure modélisée d'Akt de *C. gigas* (gauche) comparée à Akt chez l'homme (droite).

3. L'interaction hôte-pathogène chez *C. gigas*.

3.1 Le métabolisme énergétique au cœur de l'interaction hôte-pathogène

Je n'explique pas les originalités métaboliques de *C. gigas* (AMPK résistance, kinase tronquée, kinome simplifié) et je poursuis mes recherches pour mieux comprendre les régulations métaboliques chez *C. gigas*. Je m'intéresse au rôle et à la régulation du métabolisme énergétique dans les pathologies de *C. gigas*. Grâce à la disponibilité du génome, je me suis régalée avec les approches protéomiques (2D et shotgun), en travaillant sur les plateformes analytiques partenaires de mes projets : la plateforme Biogenouest PROTIM (**Fig.26**), la collaboration avec Sébastien Artigaud et Vianney Pichereau du LEMAR et la plateforme de l'Université de Caen.

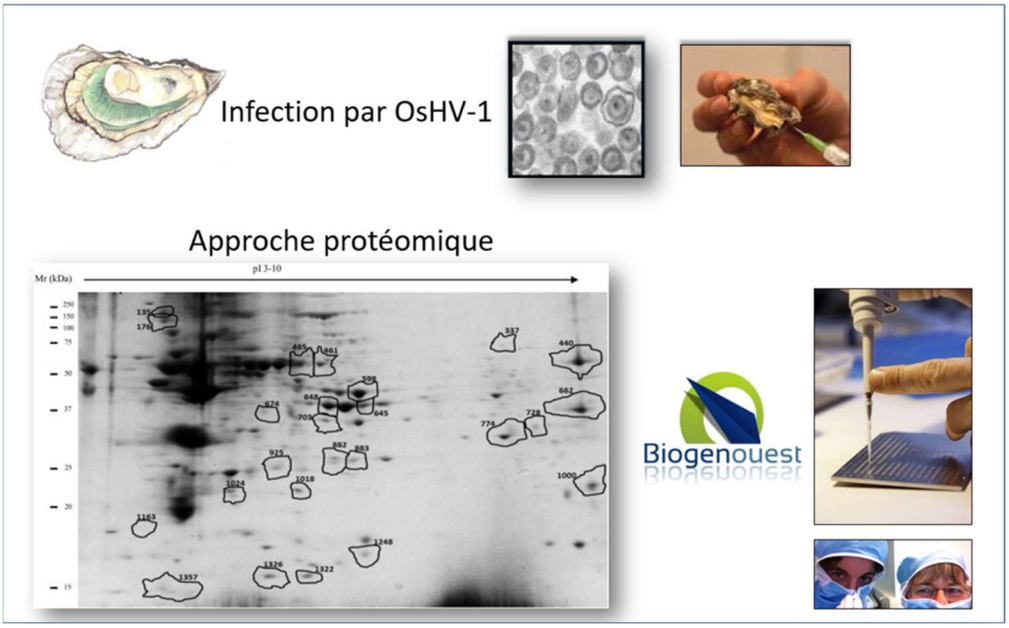
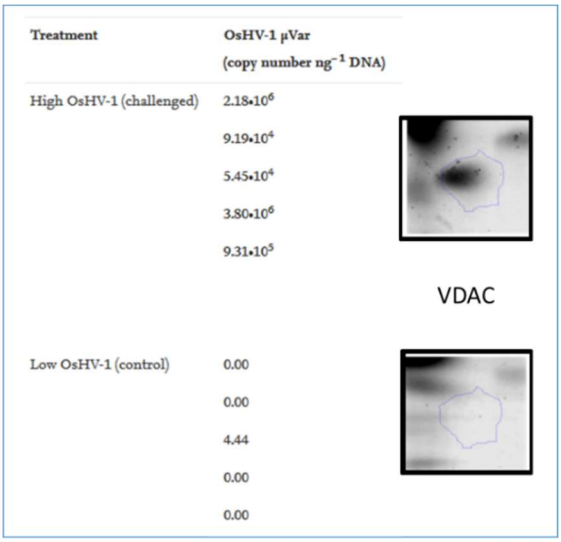


Figure 26 : Infection expérimentale par OsHV-1 et protéomique 2D chez *C gigas*.

En conditions expérimentales, nous avons mis en évidence des changements de protéome en réponse à l'infection du naissain par le virus OsHV-1, virus qui responsable des mortalités massives dans tous les bassins ostréicoles depuis 2008, tuant jusqu'à 80 % des cheptels. En 2014, nous comprenons que l'infection par le virus OsHV-1 modifie le métabolisme de *C. gigas* vers une glycolyse accrue associée à l'accumulation de VDAC (Voltage dependent anion channel), une porine de la membrane externe mitochondriale. VDAC est surexprimée après l'injection avec la suspension virale d'OsHV-1 chez des animaux très infectés (10^6 copies ADN viral par ng d'ADN ; **Fig. 27**).



Treatment	OsHV-1 µVar (copy number ng^{-1} DNA)
High OsHV-1 (challenged)	$2.18 \cdot 10^6$
	$9.19 \cdot 10^4$
	$5.45 \cdot 10^4$
	$3.80 \cdot 10^6$
	$9.31 \cdot 10^5$
Low OsHV-1 (control)	0.00
	0.00
	4.44
	0.00
	0.00

Figure 27 : Quantité d'ADN OsHV-1 et surexpression de VDAC chez *C gigas* lors d'une infection expérimentale.

Chez les vertébrés, VDAC est un senseur de stress multiples (stress oxydant, hypoxique, senseur de calcium, de lipides et senseur de pH) qui joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie mitochondriale, en assurant le transport des ions et des petits métabolites tels que

l'ADP/ATP de part et d'autre de la membrane mitochondriale [14]. Selon le contexte, VDAC se lie de manière dynamique à l'hexokinase (HK), la première enzyme de la voie glycolytique, et en régule le fonctionnement. Avec ma thésarde Lizenn Delisle, nous fabriquons un outil, un anticorps VDAC spécifique de *C. gigas*, et nous montrons que VDAC est surexprimée chez les animaux qui subissent la mortalité par OsHV-1 dans le milieu naturel (**Fig. 28**).

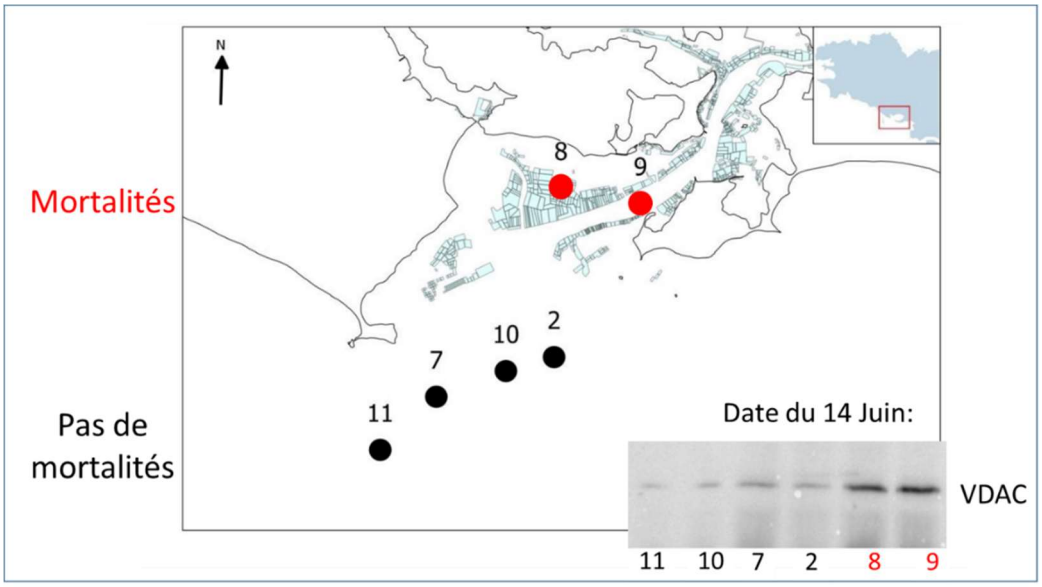


Figure 28 : Surexpression de VDAC chez *C gigas* lors des mortalités induites par OsHV-1 *in situ* sur 6 sites en Mor Braz (Morbihan).

Ce changement reflète que VDAC est touché par l'infection virale, lors de la réplication d'OsHV-1. Or, chez la crevette, il est montré que l'invalidation de VDAC par RNAi protège à 100% les animaux de la mortalité induite après infection par le virus white spot syndrome virus (WSSV) (**Fig. 29**) [15,16].

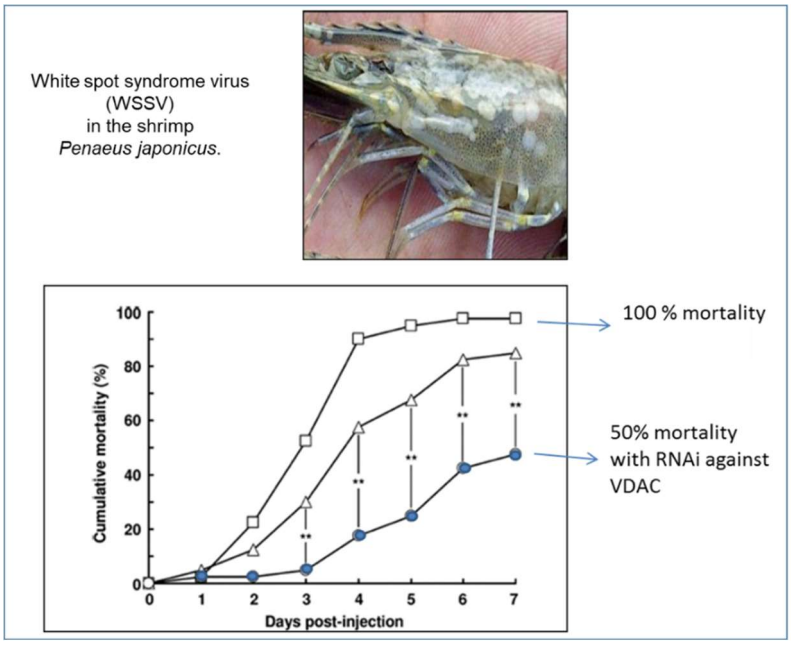


Figure 29 : Inhibition fonctionnelle de VDAC chez *P japonicus* (RNAi) puis injection avec le virus WSSV (day 0).

VDAC m'intéresse beaucoup car elle est au cœur du fonctionnement mitochondrial, impliquée dans la réponse au stress et dans les reprogrammations métaboliques [17,18]. Cette protéine est unique chez *C. gigas*, alors qu'il existe 3 isoformes chez l'homme ; je considère ainsi que nous travaillons sur le VDAC ancestral.

Nous avions ainsi démontré que le métabolisme énergétique de *C. gigas* est perturbé lors de la réplication virale, comme démontré chez la crevette. Aujourd'hui beaucoup de mes collègues (français ; américains ; neo-zélandais) décrivent les effets moléculaires (transcriptomique haut débit, protéomique shotgun) et métaboliques (métabolomique globale) de l'infection virale par OsHV-1 sur le naissain *C. gigas*, après infection expérimentale en conditions contrôlées et sur le terrain [19,20]. Toutes ces (très nombreuses !) études (transcriptomes, enzymologie, protéomique, lipidomique, métabolomique) convergent pour décrire les mécanismes viraux d'OsHV-1 [21]:

- une première phase d'infection et de réplication jusqu'à hauteur de 10^6 copies d'ADN viral par ng d'ADN, qui induit une immunodépression chez *C. gigas*
- une seconde phase où la mort de l'animal est induite par une infection bactérienne.

Nous comprenons l'importance du métabolisme énergétique dans ces processus viraux.

3.2 L'effet Warburg invertébré.

Sur la base de mes recherches sur l'interaction hôte-pathogène chez *C. gigas*, j'émets l'hypothèse que l'effet Warburg [22] est induit lors de la réplication virale d'OsHV-1. L'effet Warburg est une reprogrammation métabolique caractérisé par le changement de fonctionnement cellulaire et mitochondrial, détourné vers une glycolyse accrue et la production de lactate même en présence d'oxygène (**Fig. 30**) [23,24].

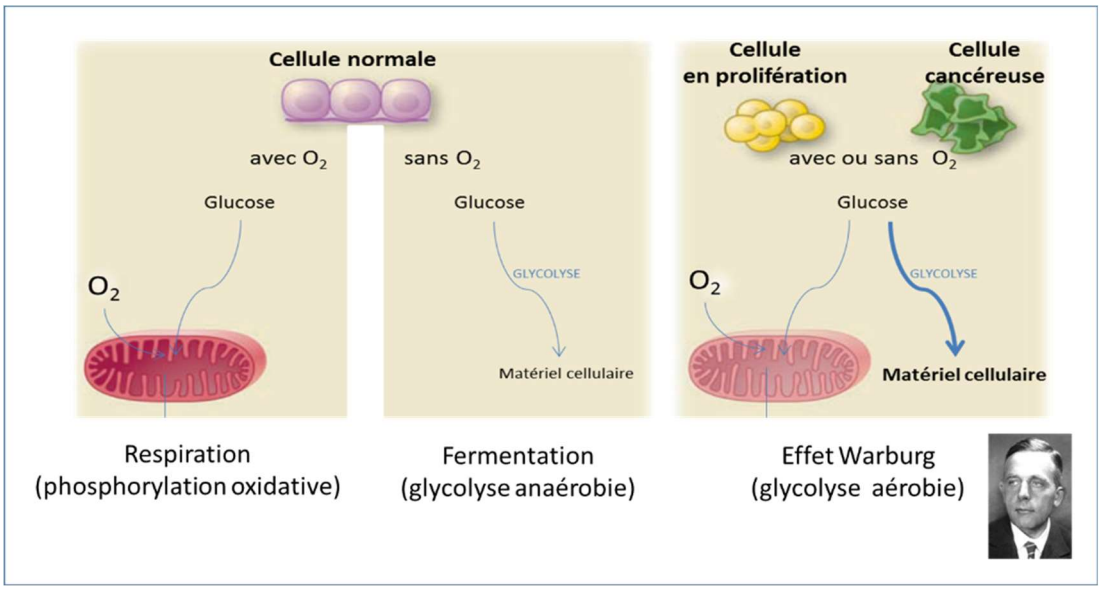


Figure 30 : Schéma de l'effet Warburg.

Dans la cellule cancéreuse, l'effet Warburg s'accompagne d'autres voies métaboliques qui permettent de récupérer de l'énergie telles que la voie des pentoses-phosphates, la voie de synthèse des nucléotides, la lipolyse et la glutaminolyse [25]. L'effet Warburg est décrit comme un mécanisme de résistance à l'apoptose et c'est le métabolisme de la cellule tumorale : la

reprogrammation métabolique vers l'effet Warburg permet de s'adapter aux contraintes métaboliques dues au microenvironnement de la tumeur [26]. Chez l'homme, VDAC1 est sur-exprimé dans certaines tumeurs humaines, dans les tumeurs établies sur la souris, dans les lignées cellulaires, et son inhibition diminue la croissance de la tumeur [27–29].

Chez la crevette tropicale *P japonicus*, des études fonctionnelles (approche pharmacologique, analyses protéomiques et cellulaires) démontrent que l'effet Warburg est activé dans les cellules hémocytaires lorsque les crevettes sont infectées par le virus WSSV (white spot syndrome virus) [15,16]. L'effet Warburg invertébré est décrit [30]! Je n'ai pas une étude aussi intégrée chez *C. gigas* (les approches cellulaires me manquent !). Mais en 2016, mes collègues de Nouvelle – Zélande démontrent et confirment, par approche transcritpomique et métabolomique, que l'effet Warburg est induit chez *C gigas* pendant l'infection par OsHV-1 (**Fig. 31**) [19,20]. L'effet Warburg invertébré existe bel et bien chez *C. gigas* ! Chez *C gigas*, nous aurions donc VDAC et l'effet Warburg qui jouent un rôle dans la première phase de l'infection par OsHV-1, lors de l'immunodépression.

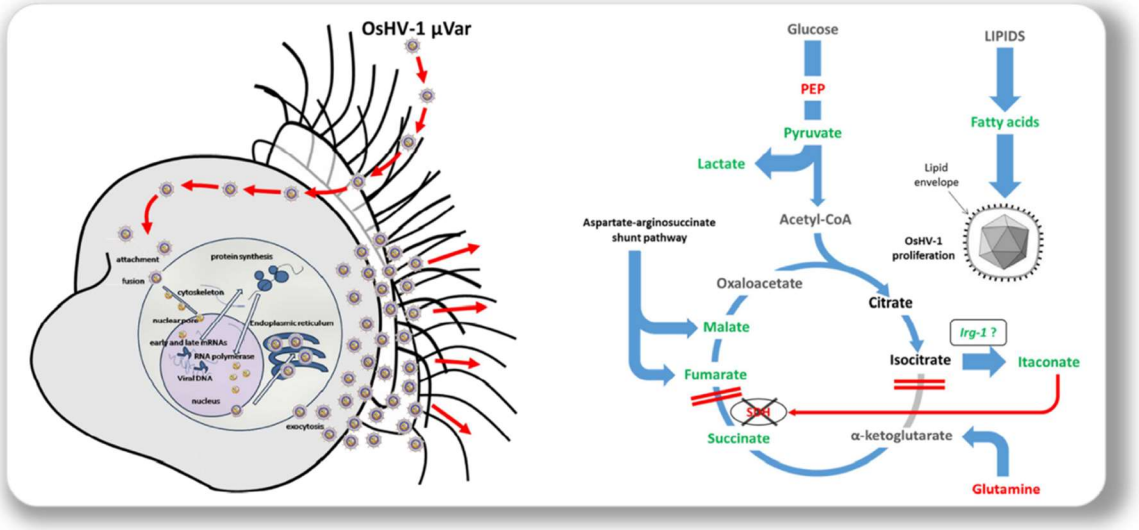


Figure 31 : Schéma de la reprogrammation métabolique (effet Warburg) lié à l'infection par OsHV-1 chez C. gigas.

Toutes ces études convergent vers les conclusions suivantes [20]:

- Le virus OsHV-1 détourne le métabolisme intracellulaire en sa faveur,
- Ce métabolisme est anti-apoptotique pendant la réplication, puis apoptotique une fois que la réplication est achevée (il existe bien deux phases),
- L'effet Warburg est une des modifications métaboliques induites par OsHV-1.

4. Comment l'huître *C. gigas* devient un nouveau modèle.

4.1 Un nouveau modèle en biologie des infections virales

Chez l'homme, quatre virus oncogéniques reprogramment le métabolisme vers l'effet Warburg: le papillomavirus, le cytomégalovirus, l'herpès virus du sarcome de Kaposi et le virus de l'hépatite C. L'effet Warburg déroute le métabolisme énergétique de la cellule infectée au profit du virus, pour fournir l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ADN viral, des membranes, des antigènes viraux et des capsides. C'est donc un viro-métabolisme [31]!

Entre le virus et la cellule hôte au début de l'infection, c'est un combat de survie ou de mort car pour se répliquer le virus protège de l'apoptose qui est induite dans la cellule qui reconnait son infection [32]. De façon tout à fait intéressante, le génome du virus OsHV-1 de l'huître a été séquencé, et 56% des ORF (Open Reading Frame) codent des protéines de fonction encore inconnue [33]. Je considère que ces ORFs représente potentiellement autant de mécanismes viraux encore inexplorés pour mieux comprendre et mieux cibler l'effet Warburg [34].

4.2 Un nouveau modèle en biologie du cancer.

Je mets l'accent sur l'intérêt d'étudier un métabolisme de type Warburg chez l'huître creuse *C. gigas* non seulement pour mieux comprendre l'interaction hôte-pathogène lors de l'infection par OsHV-1, mais aussi parce que l'effet Warburg est l'une des caractéristiques des cellules cancéreuses humaines. Alors, en 2016, j'ai été chercher de nouveaux partenaires, en biologie du cancer, spécialistes du métabolisme de la cellule cancéreuse, pour construire nos demandes de financement autour de cette perspective : mieux comprendre les reprogrammations métaboliques chez *C. gigas*…

Et c'est la première fois en 2018 que nous obtenons un financement pour travailler sur la reprogrammation métabolique de *C. gigas*, grâce à la fondation ARC. Nous obtenons ce projet grâce à ma nouvelle collaboration avec Catherine Brenner et Nathalie Mazure. Parce que nous avons construit un partenariat inédit entre biologie marine et biologie médicale. Parce que nous sommes curieuses de cet effet Warburg de *C. gigas*. Parce que nous avons envie et nous avons l'intuition qu'on pourrait en savoir plus sur les origines du fonctionnement de la cellule cancéreuse…

5. Mes projets : Environnement et métabolisme chez *C. gigas*.

5.1 Le micro-environnement extrême de la tumeur

L'effet Warburg est l'une des 8 caractéristiques de la cellule cancéreuse qui sont : une prolifération soutenue, un échappement aux inhibiteurs de croissance, une résistance à l'apoptose, une capacité prolongée de réplication, une induction de l'angiogenèse, une capacité de migration et d'invasion, une résistance à l'immunité et la reprogrammation métabolique (effet Warburg) [35,36] (**Fig. 30**).

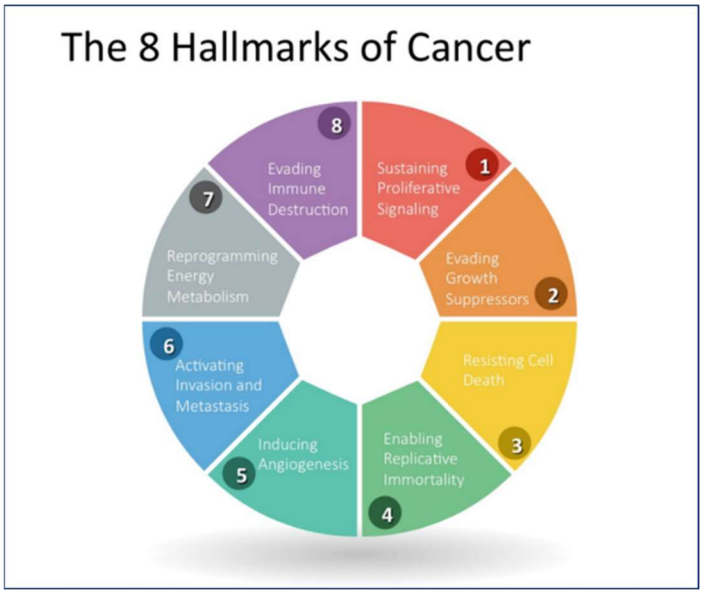


Figure 30 : Les 8 caractéristiques des cellules cancéreuses.

L'effet Warburg permet de satisfaire les besoins énergétiques particuliers de la cellule cancéreuse pour sa croissance, sa prolifération ainsi que pour sa résistance à l'apoptose, en fonction du microenvironnement de la tumeur. En effet, le microenvironnement tumoral est considéré comme un milieu extrême dans lequel une cellule normale ne pourrait pas résister : il est hypoxique, acide (résultant du métabolisme fermentaire) et très pauvre voire déplété en nutriments [37]. Et La reprogrammation métabolique vers l'effet Warburg permet d'adapter la cellule cancéreuse aux contraintes métaboliques dues au microenvironnement de la tumeur hyperdynamique, extrême, fluctuant [38]. L'effet Warburg constitue aujourd'hui une nouvelle cible thérapeutique prometteuse comme une voie d'attaque ou de contrôle du cancer [39].

5.2 Le micro-environnement extrême de l'huître C. gigas

L'huître *C. gigas* est un invertébré d'origine évolutive très ancienne de 500 millions d'années qui possède une capacité inégalée d'adaptation à de grandes et rapides variations de l'environnement : c'est un animal euryhalin et eurytherme, c'est-à-dire capable de vivre dans des conditions de salinité et de température très variables. Elle vit fixée dans la zone côtière intertidale qui se découvre avec les marées (l'estran), et elle est soumise quotidiennement à un environnement hyper dynamique, fluctuant, au rythme des marées. Ainsi je considère que *C. gigas* vit dans un milieu extrême. Mes travaux depuis 2015 visent à comprendre comment les facteurs environnementaux modifient les réponses métaboliques de *C. gigas* et par conséquent

la reprogrammation métabolique induite par OsHV-1. Je m'intéresse tout particulièrement à l'effet de la température, car il peut se mesurer facilement dans l'environnement intertidal.

Ma thésarde Lizenn Delisle a testé l'impact de la température sur l'infection virale, sur la reprogrammation métabolique induite par le virus (**Fig. 31**). Elle a analysé les transcriptomes des huîtres infectées par OsHV-1 à différentes températures.

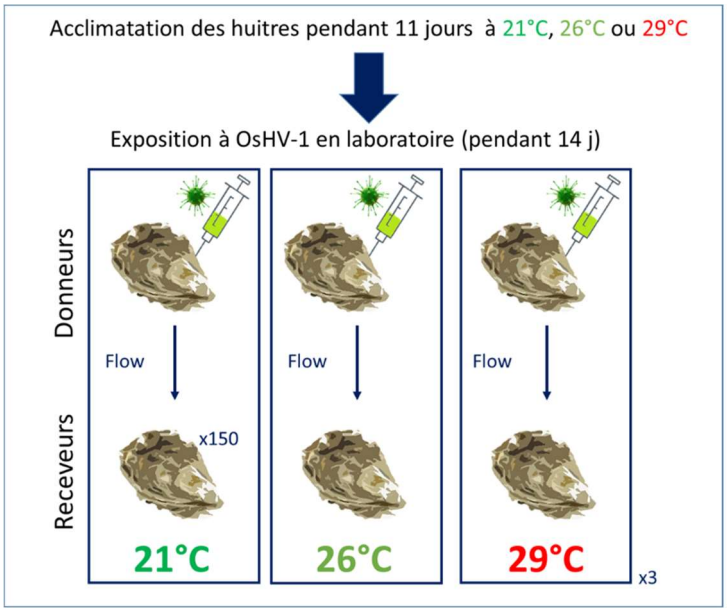


Figure 31 : Schéma du protocole de la manip température/infection.

Nous avons montré que les processus d'infection sont perturbés à 29°C, et que les huîtres survivent mieux (de 30% par rapport à 21°C). Le virus n'est pas altéré à 29°C et il se réplique moins dans l'animal. La transcriptomique nous informe que les gènes de l'immunité et quelques gènes anti-apoptotiques sont plus exprimés à 29°C. Une analyse protéomique 2D nous a permis de voir qu'une réponse thermique est induite à 29°C, et j'y retrouve une HSP70 particulière surexprimée, HSP70 2A. Cette HSP70 n'existe que chez les araignées…Chez la crevette, la réponse thermique à 32°C augmente la synthèse d'HSP70 qui induit une résistance au virus WSSV (inhibition de la réplication), alors que son inactivation par RNAi empêche cette protection par la température haute [40]. Nous proposons la même réponse pour *C. gigas* : une thermo-résistance à OsHV-1 serait induite quand l'huître subit 29°C, au travers de l'expression HSP70. Ces résultats nous indiquent que 29°C est une température particulière pour *C. gigas*, car elle induit un « shift » dans les expressions des gènes.

Pour approfondir nos connaissances sur la relation entre environnement et métabolisme chez *C. gigas*, en 2018, dans le projet de la fondation ARC, nous avons proposé d'étudier les caractéristiques métaboliques des huîtres disposées à 3 hauteurs bathymétriques dans la limite de leur répartition naturelle sur le terrain (**Fig. 32**). La température haute et la hauteur bathymétrique freinent les mortalités [41–43]. Notre pari ici est de manipuler le métabolisme par l'environnement, fluctuant ou non, et de savoir si l'on peut identifier les reprogrammations métaboliques lors de la réplication du virus *in situ* à chacune des hauteurs bathymétriques. Autrement dit, comment pourrait-on modifier l'effet Warburg chez *C. gigas* en condition de multi-stress?

Figure 32 : Travail sur le terrain sur les poches expérimentales.

J'ai obtenu en 2017 un projet Labex Mer pour développer des prototypes de capteurs (BODY et PHOXY © Ifremer) autonomes, miniaturisés, et robustes, pour mesurer les variations endogènes de température, pH, et oxygène à l'intérieur de l'huître en fonction de sa position bathymétrique dans le milieu. Nous montrons de grandes amplitudes dans la pH endogène (jusqu'à pH=6 en exondation), en température (min -2°C ; max 42°C ; **Fig. 33**) et en oxygène (taux mesuré presque nul à l'exondation).

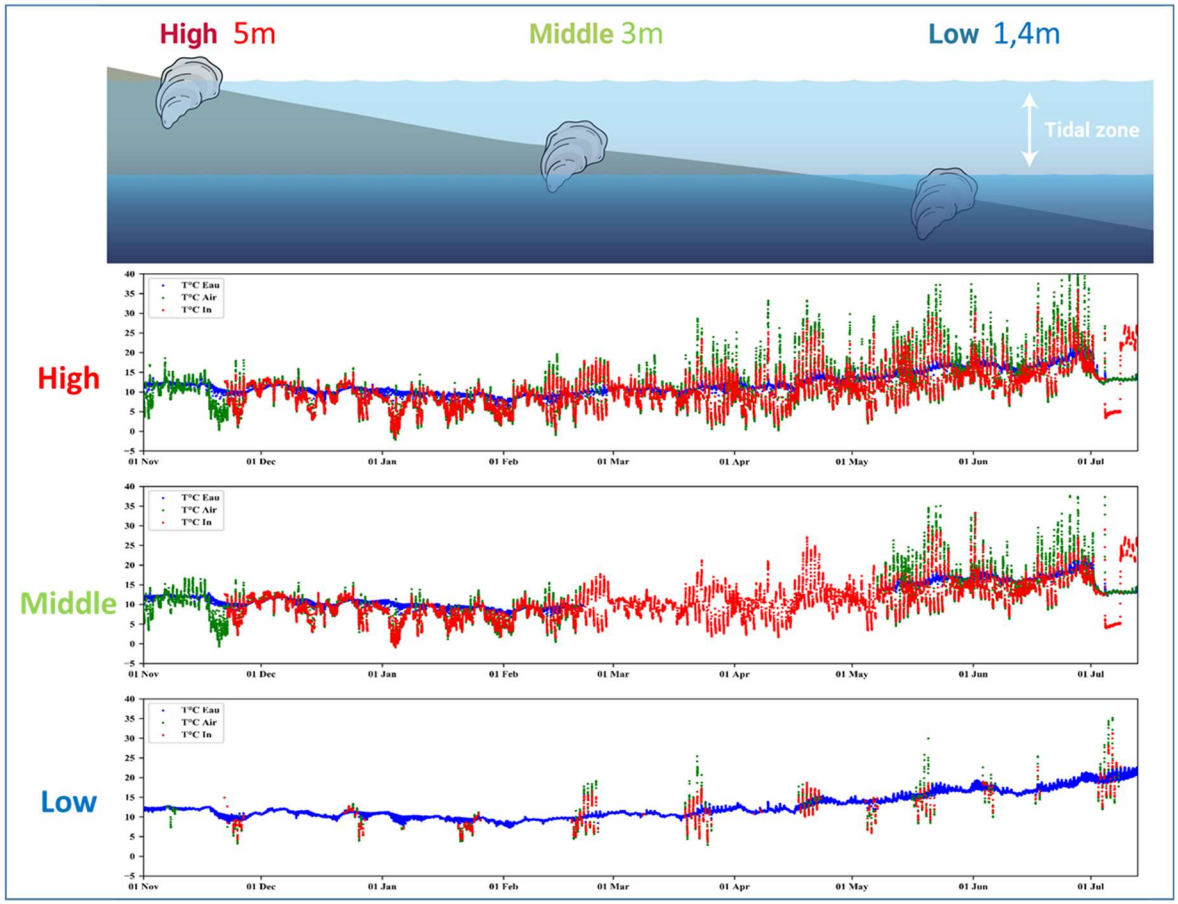


Figure 33 : Exemple de données de suivi des températures environnementales (Eau, Air) et internes (In) chez *C. gigas*. L'animal ressent en moyenne 1 °C de moins que la température environnementale (effet tampon).

Avec l'un de mes stagiaires en école d'ingénieur, nous avons calculé mathématiquement des indices d'histoire de température (**Fig. 34**) pour quantifier les températures ressenties par l'huître en fonction de son milieu de vie aux 3 hauteurs d'estran. Notre pari ici est de corréler ces indices mathématiques aux analyses biologiques, pour mieux comprendre le rapport entre température et reprogrammation métabolique… Nous avons calculé que seuls les animaux en Haut passent du temps au-dessus de 29°C (1,16 degré jour).

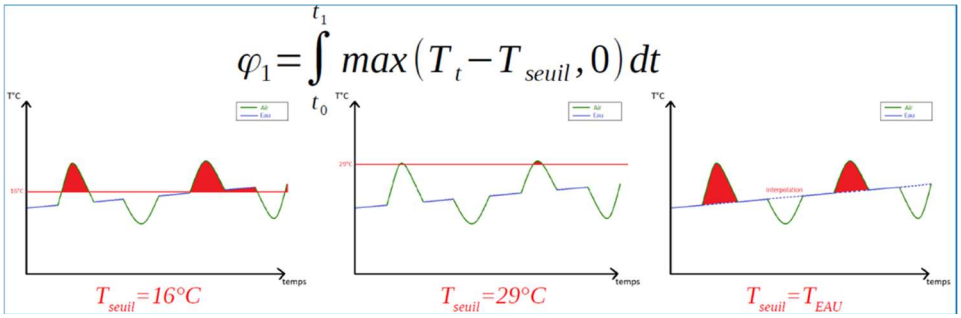


Figure 33 : Représentation du calcul d'indice en degré-jour du temps passé au-dessus de certains seuils : 16°C (début des mortalités par OsHV-1) ; 29°C (protection anti-virale) ; température de l'eau (pour quantifier les écarts entre immersion et à l'air).

Sur le terrain, nous avons caractérisé que l'environnement de vie de *C. gigas* va influencer son devenir face à l'infection virale par OsHV-1. Quelle que soit la hauteur bathymétrique des animaux, ils vont être infectés par OsHV-1, la réplication virale aura lieu et la mortalité aura lieu, mais dans des proportions différentes (**Fig. 34**).

	Réplication Virale (copies ADN OsHV-1 par ng ADN)	Mortalité	Croissance Totale (g/jr)	Exondation Totale (% temps)
Haut	10^2	4%	0,0096	55,2
Milieu	10^6	11%	0,0142	43,1
Bas	10^6	42%	0,0364	4,2

Figure 34 : Paramètres écophysiologiques mesurés chez les huîtres aux 3 hauteurs bathymétriques du 2 mars (dépploiement sur le terrain) au 28 mai (fin des mortalités).

Ainsi nous avons montré que l'environnement hyperdynamique, fluctuant, ne perturbe pas la réplication virale, sauf quand les huîtres passent du temps au-dessus de 29°C (en Haut). Et nous avons montré que l'environnement hyperdynamique, fluctuant, protège de la mortalité induite lors de la deuxième phase de la maladie, la scepticémie [21]. Ainsi nous avons identifié deux réponses métaboliques de *C. gigas* dans le milieu naturel :

- Une résistance métabolique contre la réplication virale, lorsque les animaux passent du temps au-dessus de 29°C à l'exondation.
- Une résistance métabolique contre la mortalité par les conditions fluctuantes.

Nos premiers résultats montrent que ces résistances métaboliques induites par l'environnement sont associées à des changements dans le protéome de *C. gigas* obtenu à partir des extraits de mitochondries. Les huîtres qui répliquent sont glycolytiques, lipolytiques, et possèdent un fort taux d'itaconate. L'itaconate devient un biomarqueur du métabolisme de réplication virale, un biomarqueur de l'effet Warburg ? Chez les vertébrés c'est un métabolite qui freine la réponse inflammatoire. L'itaconate remodèle le métabolisme mitochondrial et la réponse anti-oxydante [44–46]. Au contraire, les animaux protégés par la température haute (29°C) sur-expriment des molécule anti-oxydantes sans produire d'itaconate. Et les hémocytes prélevés dans ces animaux produisent plus de lactate (**Fig. 35**).

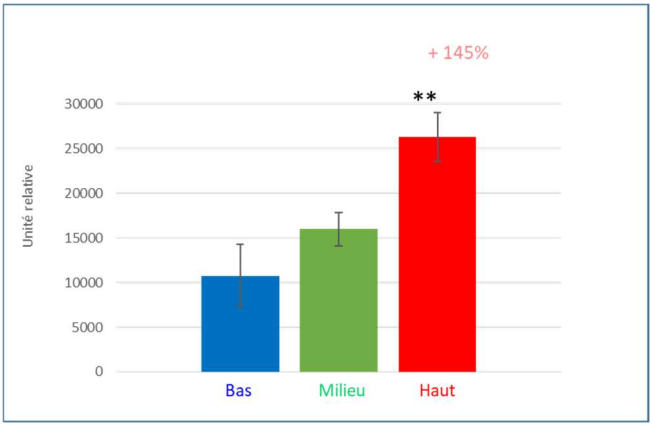


Figure 35 : Production de lactate *in vitro* dans les hémocytes prélevés chez les animaux 3 hauteurs bathymétriques.

Dans l'état actuel des analyses sur nos résultats, nous avons quelques preuves que le métabolisme de *C. gigas* est plastique, qu'il se reprogramme en fonction de l'environnement pour augmenter la robustesse de nos animaux, et nous allons en savoir plus sur les mécanismes associés à ces reprogrammations. Par ailleurs, j'ai pu collaborer avec les microbiologistes du LEMAR pour montrer que ces environnements influencent directement la structure du microbiote de *C. gigas*.

5.3 Vers des approches intégrées

Pour moi, l'huître *C. gigas* est un modèle marin prometteur pour identifier les mécanismes de reprogrammation métabolique par l'environnement extrême, au même titre que *C. elegans* est une espèce modèle de la tumorigénèse [47]. La force de notre modèle *C. gigas* est d'utiliser ses capacités inédites d'adaptation à l'environnement hyper dynamique, extrême, pour renseigner comment le métabolisme se reprogramme par l'environnement.

Je vante aujourd'hui le modèle *C gigas* pour des recherches intégrées sur la reprogrammation métabolique par l'environnement, en combinant des analyses omiques (lipidomique, protéomique, métabolomique), des analyses ciblées (quelques gènes précis, quelques kinases, quelque enzymes) avec des indices mathématiques d'histoire environnementale. Car je n'oublie pas que la thermorésistance existe. Et c'est peut-être elle qui explique que la crevette survit à l'infection mortelle par WSSV à des températures hautes [40,48], que certains poissons se déplacent vers des eaux plus chaudes en cas d'infection : on parle de fièvre comportementale [49,50].

Depuis quelques années, la communauté scientifique comprend l'intérêt de combiner les résultats analytiques avec des phénotypes et de la modélisation. Nous en faisons l'expérience dans le monde des plastiques (projet Microplastic). Et pourtant, en 2020 nous n'avons encore aucune étude intégrée, gènes/protéines/métabolites sur la réponse de *C. gigas* à l'environnement et aux pathogènes. Aujourd'hui je travaille dans ce sens : je cherche des « data scientists », pour combiner des analyses PCRq/ protéomique/métabolomique faites dans la même poudre d'azote liquide de *C. gigas*, assignée à une dose précise d'ADN viral, pour des individus chez qui nous avons calculé des indices environnementaux, des histoires de température.

Articles *C. gigas* et physiologie

2009 Fabioux C, Corporeau C, Quillien V, Favrel P, Huvet A. In vivo RNA interference in oyster - vasa silencing inhibits germ cell development. ***FEBS J.*** 276: 2566-2573.
2009 Fleury E, Huvet A, Lelong C, de Lorgeril J, Boulo V, Gueguen Y, Bachère E, Tanguy A, Moraga D, Fabioux C, Lindeque P, Shaw J, Reinhardt R, Prunet P, Davey G, Lapegue S, Sauvage C, Corporeau C, Moal J, Gavory F, Wincker P, Moreews F, Klopp C, Mathieu M, Boudry P, Favrel P. Generation and analysis of a 29,745 unique expressed sequence tags form the Pacific oyster *C. gigas* assembled into a publicly accessible database. ***BMC Genomics*** 1, 341-356***.***
2011 Corporeau C, Groisillier A, Jeudy A, Barbeyron T, Fleury E, Fabioux C, Czjzek M, Huvet A. A functional study of Transforming Growth Factor-beta from the gonad of Pacific oyster Crassostrea gigas. ***Mar. Biotechnol.*** 13:971-980.
2012 Huvet A, Fleury E, Corporeau C, Quilien V, Daniel JY, Rivière G, Boudry P, Fabioux C. In vivo RNA interference of a gonad-specific transforming growth factor-b in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. ***Mar Biotechnol.*** 14:402-410
2012 Corporeau C, Vanderplancke G, Boulais M, Suquet M, Quéré C, Boudry P, Huvet A, Madec S. Proteomic identification of quality factors for oocytes in the Pacific oyster Crassostrea gigas. **J proteomics.** 75:5554-5563.
2013 Guévélou E, Huvet A, Sussarellu R, Milan M, Guo X, Li L, Zhang G, Quillien V, Daniel J-Y, Quéré C, Boudry P, Corporeau C. Regulation of truncated AMP-activated protein kinase (AMPK α) in response to hypoxia in the muscle of Pacific oyster Crassostrea gigas. ***Journal of Comparative Physiology-part B.*** 183:597-611.
2013 Guévélou E, Huvet A, Galindo-Sánchez CE, Milan M, Quillien V, Daniel JY, Quéré C, Boudry P, Corporeau C. Sex-Specific Regulation of AMP-Activated Protein Kinase α in the Pacific Oyster C. gigas. ***Biol Reprod.*** 89:100-108.
2015 Boulais M, Corporeau C, Huvet A, Bernard I, Quéré C, Quillien V, Fabioux C, Suquet M. Assessment of oocyte and trocophore quality in Pacific oyster. ***Aquaculture.*** 437 : 201-207.
2019 Curd A, Pernet F, Corporeau C, Delisle L, Firth Louise B., Nunes F, Dubois S. Connecting organic to mineral: How the physiological state of an ecosystem-engineer is linked to its habitat structure . ***Ecological Indicators*** **,** 98, 49-60

Articles *C. gigas* et pathologie

2010 Fleury E, Moal J, Boulo V, Daniel JY, Mazurais D, Hénaut A, Corporeau C, Boudry P, Favrel P, Huvet A. Microarray-based identification of gonad transcripts differentially expressed between lines of Pacific oyster selected to be resistant or susceptible to summer mortality. ***Mar Biotechnol.*** 12(3):326-39.
2012 Pernet F, Barret J, Le Gall P, Corporeau C, Dégremont L, Lagarde F, Pépin JF, Keck N. Mass mortalities of Pacific oysters Crassostrea gigas reflect infectious diseases and vary with farming practices in the Mediterranean Thau lagoon, France. ***Aquacult Environ Interac.*** 2 : 215-237.
2014 Corporeau C, Tamayo D, Pernet F, Quéré C, Madec S. Proteomic signatures of the oyster metabolic response to herpesvirus OsHV-1 µVar infection. **J Proteomics.** 109:176-187.
2014 Tamayo D, Corporeau C, Petton B, Quéré C, Pernet F. Physiological changes in Pacific oyster Crassotrea gigas exposed to the herpes virus OsHV-1 µVar. ***Aquaculture***. 432:304-310.
2018 Delisle L, Fuhrmann M, Quéré C, Pauletto M, Pichereau V, Pernet F, Corporeau C. The Voltage-Dependent Anion Channel (VDAC) of Pacific Oysters Crassostrea gigas Is Upaccumulated During Infection by the Ostreid Herpesvirus-1 (OsHV-1): an Indicator of the Warburg Effect. ***Mar Biotechnol*****,** doi: 10.1007/s10126-017-9789-x.
2018 Fuhrmann M, Delisle L, Petton B, Corporeau C, Pernet F. Metabolism of the Pacific oyster is influenced by salinity and modulates survival to the Ostreid herpesvirus OsHV-1. ***Biol open*****,** doi: 10.1242/bio.028134.
2018 Delisle L, Petton B, Burguin JF, Morga B, Corporeau C, Pernet F. Temperature modulate disease susceptibility of the Pacific oyster Crassostrea gigas and virulence of the Ostreid herpesvirus type 1. ***Fish & Shellfish Immunology*** **,** 80, 71-79 .
2020 Delisle L., Pauletto M., Vidal-Dupiol J., Petton B., Bargelloni L., Montagnani C., Pernet F., Corporeau C., Fleury E. High temperature induces transcriptomic changes in Crassostrea gigas that hinder progress of ostreid-herpescirus (OsHV-1) and promote survival. **J Exp Biology**, doi :10.1242/jeb.226233.

Articles *C. gigas* et environnement

2015 Epelboin Y, Quéré C, Pernet F, Pichereau V, Corporeau C. Energy and antioxidant responses of pacific oyster exposed to trace levels of pesticides. **Chem Res Toxicol.** 28(9):1831-41.
2016 Harney E, Artigaud S, Le Souchu P, Miner P, Corporeau C, Essid H, Pichereau V, Nunes FL. Non-additive effects of ocean acidification in combination with warming on the larval proteome of the Pacific oyster, Crassostrea gigas. ***J Proteomics.*** 135:151-61.
2016 Sussarellu R, Suquet M, Thomas Y, Lambert C, Fabioux C, Pernet ME, Le Goïc N, Quillien V, Mingant C, Epelboin Y, Corporeau C, Guyomarch J, Robbens J, Paul-Pont I, Soudant P, Huvet A. Oyster reproduction is affected by exposure to polystyrene microplastics. ***Proc Natl Acad Sci U S A.*** 113(9):2430-5.
2016 Epelboin Y, Quintric L, Guévélou E, Boudry P, Pichereau V, Corporeau C. The kinome of Pacific oyster *Crassostrea gigas*, its expression during development and in response to environmental factors. ***PlosOne.*** DOI:10.1371/journal.pone..0155435
2019 Corporeau C, Huvet A, Pichereau V, Delisle L, Quéré C, Dubreuil C, Artigaud S, Brenner C, Meyenberg Cunha-De Padua M, Mazure N. The oyster Crassostrea gigas, a new model against cancer. ***M S-Médecine Sciences*** **,** 35(5), 463-466 .

2020 Offret C., Paulino S., Gauthier O., Château K., Bidault A., Corporeau C., Miner P., Petton B., Pernet F., Fabioux C., Paillard C., Le Blay G. The marine intertidal zone shapes oyster and clam digestive bacterial microbiota. **FEMS Microbiology Ecology**, https://doi.org/10.1093/femsec/fiaa078.

Articles en biologie marine sur d'autres modèles

2010 Geay F, Santigosa I Culi E, Corporeau C, Boudry P, Dreano Y, Corcos L, Bodin N, Vandeputte M, Zambonino-Infante J-L, Mazurais D, Cahu C. Regulation of FADS2 expression and activity in European sea bass (Dicentrarchus labrax, L.) fed a vegetable diet. ***Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.*** 156(4):237-43.
2014 Mazurais D, Ferraresso S, Gatta PP, Desbruyères E, Severe A, Corporeau C, Claireaux G, Bargelloni L, Zambonino-Infante JL. Identification of hypoxia-regulated genes in the liver of common sole (Solea solea) fed different dietary lipid contents. ***Mar Biotechnol.*** 16:277-88.
2015 Vanderplancke G, Claireaux G, Quazuguel P, Huelvan C, Corporeau C, Mazurais D, Zambobino-Infante JL. Exposure to chronic moderate hypoxia impacts physiological and developmental traits of European sea bass (Dicentrarchus labrax) larvae. ***Fish Physiol Biochem.*** 41(1), 233-242.
2016 Richard G, Guérard F, Corporeau C, Lambert C, Paillard C, Pernet F. Metabolic responses of clam Ruditapes philippinarum exposed to its pathogen Vibrio tapetis in relation to diet. ***Dev Comp Immunol.*** 60:96-107.
2017 Pauletto M, Milan M, Huvet A, Corporeau C, Suquet M, Planas JV, Moreira R, Figueras A, Novoa B, Patarnello T, Bargelloni L. Transcriptomic features of Pecten maximus oocyte quality and maturation. ***PlosOne,*** 12(3), e0172805 (1-22).

Manuscrits

2020 Microplastics2. Pollution aux microplastiques : détection, risques et remédiation à l'interface terre-mer . Rapport de synthèse . https://archimer.ifremer.fr/doc/00644/75659/
2020 Fleury Elodie, Montagnani Caroline, Morga Benjamin, Richard Marion. Compte-rendu des journées Mollusques Marins et Conchylicultures
2019 Corporeau Charlotte. Dataset. Données brutes de métabolomique *c gigas* projet Mollusc 2019. IFREMER. https://doi.org/10.12770/747e76f1-a336-4954-b6bc-ebd86c594911
2019 Fleury E., Petton S., Corporeau C., Gangnery A., Pouvreau S. Observatoire national du cycle de vie de l'huître creuse en France. Rapport annuel ECOSCOPA 2018. https://doi.org/10.17882/53007
2018 Pouvreau S, Fleury E, Petton S, Corporeau C, Lapegue S. Observatoire national du cycle de vie de l'huître creuse en France. Rapport annuel ECOSCOPA 2017. https://archimer.ifremer.fr/doc/00449/56030/
2017 Fleury E., Corporeau C., Pouvreau S. L'huître creuse, sentinelle de l'état de santé des écosystèmes côtiers exploités du littoral français. Rapport annuel ECOSCOPA 2016. https://archimer.ifremer.fr/doc/00433/54425/
2015 Bechemin C., Soletchnik P., Polsenaere P., Le Moine O., Pernet F., Protat M., Fuhrmann M., Quere C., Goulitquer S., Corporeau C., Lapegue S., Travers MA., Morga B., Garrigues M., Garcia C., Haffner P., Dubreuil C., Faury N., Baillon L., Baud JP., Renault T. Episodes de mortalité massive de moules bleues observés en 2014 dans les Pertuis charentais. Bulletin Epidémiologie, Santé animale et alimentation (67), 6-9. https://archimer.ifremer.fr/doc/00312/42343/
2011 Pernet F., Barret J., Le Gall P., Lagarde F., Fiandrino A., Huvet A., Corporeau C., Boudry P., Quere C., Degremont L., Pepin JF., Saulnier D., Boulet H., Keck N. Mortalités massives de l'Huître creuse: causes et perspectives . https://archimer.ifremer.fr/doc/00043/15404/

Congrès

5 congrès internationaux: **2004**, European society nutrition; **2006**, American Diabetes Association; **2006,** journées francophones de nutrition**; 2007**, European nutrition conferences; **2009**, European Association for the study of Diabetes.
1 congrès national: **2003**, Société Française de Nutrition.

Encadrement

2002,03 Licence professionnelle Aliments Santé UBO Quimper (3)
2002-05 Co-encadrement de Thèse UBO avec Pr. J. Delarue. **Effets des acides-gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur la voie de signalisation de l'insuline chez le rat** (C. Le Foll).
2004,05 Master 1 Sciences - Technologies santé – Sciences du vivant, UBO (2)
2006 Master 2 Biotechnologie UBO UFR médecine (1); Master 2 Alimentation Droit Nutrition Santé UFR médecine (4)
2007 IUT Quimper (1) ; licence professionnelle Aliments Santé UBO Quimper (1)

Enseignement

2006: ATER section 64 Biochimie et Biologie Cellulaire, UBO: M1 Sciences-Technologie-Santé et Sciences du Vivant; M2 Biotechnologie et Biosanté; M1 et M2 ADNS.
2005 Assitante Hospitalo Universitaire, CHRU Brest : IUT Quimper, Analyses Biologiques et Biochimiques ; M1 Santé ; PCEM2 ; M1 ADNS.

Contexte

Amusons-nous un peu: je travaille dans le Laboratoire de Physiologie des Invertébrés marins (LPI), intégré dans l'UMR LEMAR 6539 (UBO/CNRS/IRD/Ifremer) de l'IUEM (Institut Universitaire Européen de la Mer) de l'UBO (Université Bretagne Occidentale), qui fait partie actuellement de l'alliance AEB (Alliance Européenne de Bretagne); le LPI faisant partie du département RBE (Ressources Biologiques et Environnement) de l'unité PFOM (Physiologie Fonctionnelle des Organismes Marins) de l'Ifremer… Chaque premier jour d'intégration de mes stagiaires, je leur consacre du temps pour leur apprendre ce vocabulaire…Mais pourquoi finalement? L'important pour moi est de se sentir appartenir à un monde beaucoup plus grand, les sciences de la vie, peu importe où, quand, comment, avec qui.

J'aime de plus en plus les actions de communications envers le grand public et dans les écoles. Je réponds à des interviews, radio, télé, réseaux sociaux, et cela fait partie de mon travail aujourd'hui. J'ai aussi travaillé avec des artistes. Waow, la claque…

Connaissez-vous la loi d'Hormèse? Cette loi dit que "tout ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort". Et bien c'est l'entraînement: cette loi définit que nous pouvons pousser notre corps à dépasser sa zone de confort, pour entrer dans la zone d'hormèse, sa zone d'adaptation, mais sans aller au-delà, sans dépasser ses limites propres. Ainsi "Iceman" prend-il des bains de glace. Je pense à la thermotolérance…et je me dis que l'huître est encore plus forte.

Wim Hof « Iceman »

https://icemind.com/iceman/

V. Conclusion.

Les résistances métaboliques de *C. gigas* m'intéressent beaucoup, pour étudier des conditions physiologiques et environnementales qui ne pourraient pas être explorées chez les espèces modèles vertébrés. Par exemple, l'une des originalités de l'huître *C. gigas* est sa tolérance aux conditions de jeûne prolongé: elle peut survivre à jeun plus de 6 mois [51], un état nutritionnel qui ne peut être obtenu dans aucun modèle vertébré, où seuls de courts cycles de restriction alimentaire peuvent être étudiés (24 à 48 heures). C'est ainsi qu'il a été démontré chez la souris que les périodes de jeûne retardent la croissance de la tumeur et sensibilisent certains types de cellules cancéreuses à la chimiothérapie. L'huître *C. gigas* est donc un modèle original pour étudier les résistances métaboliques au jeûne prolongé.

Le métabolisme est au cœur de la cellule cancéreuse. Mon hypothèse de travail est que l'huître creuse *C. gigas* est une espèce modèle pour étudier les reprogrammations métaboliques par un environnement extrême, qui mime la reprogrammation métabolique de la cellule cancéreuse. Autrement dit, l'huître possède autant de pouvoir de survie que la cellule cancéreuse dans son microenvironnement tumoral hypoxique, acide, hyperosmotique, et donc par quels mécanismes? Ainsi, tout ce qui tue l'huître deviendrait une arme exceptionnelle pour cibler les cellules cancéreuses. Mon ambition est d'associer des chercheurs en Biologie marine et Biologie du cancer, avec des mathématiciens, des « data-scientists », pour comparer les réponses environnementales des cellules d'huître avec celles des cellules cancéreuses. Je cherche de la transdisciplinarité, des approches intégrées physiques et biologiques ; peut-être je me dirige tout droit vers le besoin d'une certaine intelligence artificielle ?

Mais je n'oublie pas mon rôle, étudier les fonctions des protéines. Ainsi mes perspectives de travail visent à développer des approches cellulaires. Pour mieux identifier les mécanismes mis en jeu dans les reprogrammations métaboliques, j'ai envie de développer l'approche cellulaire, sur les hémocytes de *C. gigas*. Pour mesurer le métabolisme cellulaire (phosphorylation oxidative, consomtaion de glucose, production de lactate). Pour combiner des facteurs physiques (microenvironnement de la culture) avec des mécanismes biologiques (lipidomique, protéomique, métabolomique). J'axe mes projets de recherche futurs vers la compréhension des réponses cellulaires. A partir de 2021, retour vers la cellule.

VI. Bibliograhie.

[1] M. Morange, Protéines chaperons., Med Sci (Paris). 16 (2000) 630. https://doi.org/10.4267/10608/1706.

[2] A. Harel-Bellan, Prix Nobel de Médecine 2006 Andrew Z. Fire et Craig C. Mello : Silence, on désactive les gènes, Med Sci (Paris). 22 (2006) 993–994. https://doi.org/10.1051/medsci/20062211993.

[3] A. De Maio, M.G. Santoro, R.M. Tanguay, L.E. Hightower, Ferruccio Ritossa's scientific legacy 50 years after his discovery of the heat shock response: a new view of biology, a new society, and a new journal, Cell Stress Chaperones. 17 (2012) 139–143. https://doi.org/10.1007/s12192-012-0320-z.

[4] G.C. Li, Z. Werb, Correlation between synthesis of heat shock proteins and development of thermotolerance in Chinese hamster fibroblasts., Proceedings of the National Academy of Sciences. 79 (1982) 3218–3222. https://doi.org/10.1073/pnas.79.10.3218.

[5] J.G. Sørensen, T.N. Kristensen, V. Loeschcke, The evolutionary and ecological role of heat shock proteins, Ecology Letters. 6 (2003) 1025–1037. https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2003.00528.x.

[6] A.-P. Arrigo, Chaperons moléculaires et repliement des protéines : L'exemple de certaines protéines de choc thermique, Med Sci (Paris). 21 (2005) 619–625. https://doi.org/10.1051/medsci/2005216-7619.

[7] T.K. Chaudhuri, S. Paul, Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches, The FEBS Journal. 273 (2006) 1331–1349. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.

[8] M. Taouis, C. Dagou, C. Ster, G. Durand, M. Pinault, J. Delarue, N -3 Polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle, American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 282 (2002) E664–E671. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00320.2001.

[9] B. Petton, P. Boudry, M. Alunno-Bruscia, F. Pernet, Factors influencing disease-induced mortality of Pacific oysters Crassostrea gigas, Aquacult. Environ. Interact. 6 (2015) 205–222. https://doi.org/10.3354/aei00125.

[10] G. Zhang, X. Fang, X. Guo, L. Li, R. Luo, F. Xu, P. Yang, L. Zhang, X. Wang, H. Qi, Z. Xiong, H. Que, Y. Xie, P.W.H. Holland, J. Paps, Y. Zhu, F. Wu, Y. Chen, J. Wang, C. Peng, J. Meng, L. Yang, J. Liu, B. Wen, N. Zhang, Z. Huang, Q. Zhu, Y. Feng, A. Mount, D. Hedgecock, Z. Xu, Y. Liu, T. Domazet-Lošo, Y. Du, X. Sun, S. Zhang, B. Liu, P. Cheng, X. Jiang, J. Li, D. Fan, W. Wang, W. Fu, T. Wang, B. Wang, J. Zhang, Z. Peng, Y. Li, N. Li, J. Wang, M. Chen, Y. He, F. Tan, X. Song, Q. Zheng, R. Huang, H. Yang, X. Du, L. Chen, M. Yang, P.M. Gaffney, S. Wang, L. Luo, Z. She, Y. Ming, W. Huang, S. Zhang, B. Huang, Y. Zhang, T. Qu, P. Ni, G. Miao, J. Wang, Q. Wang, C.E.W. Steinberg, H. Wang, N. Li, L. Qian, G. Zhang, Y. Li, H. Yang, X. Liu, J. Wang, Y. Yin, J. Wang, The oyster genome reveals stress adaptation and complexity of shell formation, Nature. 490 (2012) 49–54. https://doi.org/10.1038/nature11413.

[11] M.C. Towler, D.G. Hardie, AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling, Circulation Research. 100 (2007) 328–341. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.

[12] S. Kalyana-Sundaram, C. Kumar-Sinha, S. Shankar, D.R. Robinson, Y.-M. Wu, X. Cao, I.A. Asangani, V. Kothari, J.R. Prensner, R.J. Lonigro, M.K. Iyer, T. Barrette, A. Shanmugam, S.M. Dhanasekaran, N. Palanisamy, A.M. Chinnaiyan, Expressed Pseudogenes in the Transcriptional Landscape of Human Cancers, Cell. 149 (2012) 1622–1634. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.04.041.

[13] L. Poliseno, Pseudogenes: newly discovered players in human cancer, Sci Signal. 5 (2012) re5. https://doi.org/10.1126/scisignal.2002858.

[14] C. Martel, Z. Wang, C. Brenner, VDAC phosphorylation, a lipid sensor influencing the cell fate, Mitochondrion. 19 (2014) 69–77. https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.07.009.

[15] K.C.H.-C. Wang, H. Kondo, I. Hirono, T. Aoki, The Marsupenaeus japonicus voltage-dependent anion channel (MjVDAC) protein is involved in white spot syndrome virus (WSSV) pathogenesis, Fish Shellfish Immunol. 29 (2010) 94–103. https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.02.020.
[16] I.-T. Chen, T. Aoki, Y.-T. Huang, I. Hirono, T.-C. Chen, J.-Y. Huang, G.-D. Chang, C.-F. Lo, H.-C. Wang, White Spot Syndrome Virus Induces Metabolic Changes Resembling the Warburg Effect in Shrimp Hemocytes in the Early Stage of Infection, J. Virol. 85 (2011) 12919–12928. https://doi.org/10.1128/JVI.05385-11.
[17] V. Shoshan-Barmatz, D. Mizrachi, VDAC1: from structure to cancer therapy, Front Oncol. 2 (2012). https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00164.
[18] V. Shoshan-Barmatz, A. Shteinfer-Kuzmine, A. Verma, VDAC1 at the Intersection of Cell Metabolism, Apoptosis, and Diseases, Biomolecules. 10 (2020) 1485. https://doi.org/10.3390/biom10111485.
[19] T. Young, A. Kesarcodi-Watson, A.C. Alfaro, F. Merien, T.V. Nguyen, H. Mae, D.V. Le, S. Villas-Bôas, Differential expression of novel metabolic and immunological biomarkers in oysters challenged with a virulent strain of OsHV-1, Dev. Comp. Immunol. 73 (2017) 229–245. https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.03.025.
[20] U. Rosani, T. Young, C.-M. Bai, A.C. Alfaro, P. Venier, Dual Analysis of Virus-Host Interactions: The Case of *Ostreid herpesvirus* 1 and the Cupped Oyster *Crassostrea gigas*, Evol Bioinform Online. 15 (2019) 117693431983130. https://doi.org/10.1177/1176934319831305.
[21] J. de Lorgeril, A. Lucasson, B. Petton, E. Toulza, C. Montagnani, C. Clerissi, J. Vidal-Dupiol, C. Chaparro, R. Galinier, J.-M. Escoubas, P. Haffner, L. Dégremont, G.M. Charrière, M. Lafont, A. Delort, A. Vergnes, M. Chiarello, N. Faury, T. Rubio, M.A. Leroy, A. Pérignon, D. Régler, B. Morga, M. Alunno-Bruscia, P. Boudry, F. Le Roux, D. Destoumieux-Garzón, Y. Gueguen, G. Mitta, Immune-suppression by OsHV-1 viral infection causes fatal bacteraemia in Pacific oysters, Nat Commun. 9 (2018) 4215. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06659-3.
[22] O. Warburg, On the origin of cancer cells, Science. 123 (1956) 309–314.
[23] J. Razungles, V. Cavaillès, S. Jalaguier, C. Teyssier, L'effet Warburg: De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie, médecine/sciences. 29 (2013) 1026–1033. https://doi.org/10.1051/medsci/20132911020.
[24] M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, Science. 324 (2009) 1029–1033. https://doi.org/10.1126/science.1160809.
[25] P. Icard, H. Lincet, La tumeur cancéreuse : un parasite métabolique ?, Bulletin du Cancer. 100 (2013) 427–433. https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1742.
[26] D. Puyraimond-Zemmour, S. Vignot, Le métabolisme de la cellule tumorale : l'effet Warburg, Oncologie. 15 (2013) 435–440. https://doi.org/10.1007/s10269-013-2318-2.
[27] N.M. Mazure, VDAC in cancer, Biochim Biophys Acta Bioenerg. 1858 (2017) 665–673. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.03.002.
[28] M.C. Brahimi-Horn, S. Giuliano, E. Saland, S. Lacas-Gervais, T. Sheiko, J. Pelletier, I. Bourget, F. Bost, C. Féral, E. Boulter, M. Tauc, M. Ivan, B. Garmy-Susini, A. Popa, B. Mari, J.-E. Sarry, W.J. Craigen, J. Pouysségur, N.M. Mazure, Knockout of Vdac1 activates hypoxia-inducible factor through reactive oxygen species generation and induces tumor growth by promoting metabolic reprogramming and inflammation, Cancer Metab. 3 (2015). https://doi.org/10.1186/s40170-015-0133-5.
[29] C. Brenner, A. Lemoine, Mitochondrial Proteins (e.g., VDAC, Bcl-2, HK, ANT) as Major Control Points in Oncology, Front Oncol. 4 (2014). https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00365.
[30] M.-A. Su, Y.-T. Huang, I.-T. Chen, D.-Y. Lee, Y.-C. Hsieh, C.-Y. Li, T.H. Ng, S.-Y. Liang, S.-Y. Lin, S.-W. Huang, Y.-A. Chiang, H.-T. Yu, K.-H. Khoo, G.-D. Chang, C.-F. Lo, H.-C. Wang, An invertebrate Warburg effect: a shrimp virus achieves successful replication by altering the host metabolome via the PI3K-Akt-mTOR pathway, PLoS Pathog. 10 (2014) e1004196. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004196.

[31] L. Vastag, E. Koyuncu, S.L. Grady, T.E. Shenk, J.D. Rabinowitz, Divergent Effects of Human Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus-1 on Cellular Metabolism, PLoS Pathog. 7 (2011) e1002124. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002124.
[32] J.-H. Leu, S.-J. Lin, J.-Y. Huang, T.-C. Chen, C.-F. Lo, A model for apoptotic interaction between white spot syndrome virus and shrimp, Fish Shellfish Immunol. 34 (2013) 1011–1017. https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.05.030.
[33] E.A.V. Burioli, M. Prearo, M. Houssin, Complete genome sequence of Ostreid herpesvirus type 1 µVar isolated during mortality events in the Pacific oyster Crassostrea gigas in France and Ireland, Virology. 509 (2017) 239–251. https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.06.027.
[34] E.L. Sanchez, M. Lagunoff, Viral activation of cellular metabolism, Virology. 479–480 (2015) 609–618. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.038.
[35] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell. 144 (2011) 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.
[36] Y.A. Fouad, C. Aanei, Revisiting the hallmarks of cancer, Am J Cancer Res. 7 (2017) 1016–1036.
[37] A. Muir, L.V. Danai, M.G. Vander Heiden, Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: implications for experimental design and translational studies, Dis. Model. Mech. 11 (2018) dmm035758. https://doi.org/10.1242/dmm.035758.
[38] T. Epstein, R.A. Gatenby, J.S. Brown, The Warburg effect as an adaptation of cancer cells to rapid fluctuations in energy demand, PLoS One. 12 (2017). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185085.
[39] J.S. Burns, G. Manda, Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance, Int J Mol Sci. 18 (2017). https://doi.org/10.3390/ijms18122755.
[40] Y.-R. Lin, H.-C. Hung, J.-H. Leu, H.-C. Wang, G.-H. Kou, C.-F. Lo, The role of aldehyde dehydrogenase and hsp70 in suppression of white spot syndrome virus replication at high temperature, J Virol. 85 (2011) 3517–3525. https://doi.org/10.1128/JVI.01973-10.
[41] L. Delisle, B. Petton, J.F. Burguin, B. Morga, C. Corporeau, F. Pernet, Temperature modulate disease susceptibility of the Pacific oyster Crassostrea gigas and virulence of the Ostreid herpesvirus type 1, Fish Shellfish Immunol. 80 (2018) 71–79. https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.05.056.
[42] B. Petton, F. Pernet, R. Robert, P. Boudry, Temperature influence on pathogen transmission and subsequent mortalities in juvenile Pacific oysters Crassostrea gigas, Aquaculture Environment Interactions. 3 (2013) 257–273. https://doi.org/10.3354/aei00070.
[43] F. Pernet, S. Gachelin, J.-Y. Stanisière, B. Petton, E. Fleury, J. Mazurié, Farmer monitoring reveals the effect of tidal height on mortality risk of oysters during a herpesvirus outbreak, ICES J Mar Sci. 76 (2019) 1816–1824. https://doi.org/10.1093/icesjms/fsz074.
[44] S.-T. Liao, C. Han, D.-Q. Xu, X.-W. Fu, J.-S. Wang, L.-Y. Kong, 4-Octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects, Nature Communications. 10 (2019) 5091. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13078-5.
[45] A. Hooftman, L.A.J. O'Neill, The Immunomodulatory Potential of the Metabolite Itaconate, Trends Immunol. 40 (2019) 687–698. https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.007.
[46] E.L. Mills, L.A. O'Neill, Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal, European Journal of Immunology. 46 (2016) 13–21. https://doi.org/10.1002/eji.201445427.
[47] E. Kyriakakis, M. Markaki, N. Tavernarakis, Caenorhabditis elegans as a model for cancer research, Mol Cell Oncol. 2 (2014). https://doi.org/10.4161/23723556.2014.975027.
[48] O.M. Vidal, C.B. Granja, F. Aranguren, J.A. Brock, M. Salazar, A Profound Effect of Hyperthermia on Survival of Litopenaeus vannamei Juveniles Infected with White Spot Syndrome Virus, Journal of the World Aquaculture Society. 32 (2001) 364–372. https://doi.org/10.1111/j.1749-7345.2001.tb00462.x.
[49] M.J. Kluger, Fever in Ectotherms: Evolutionary Implications, Integr Comp Biol. 19 (1979) 295–304. https://doi.org/10.1093/icb/19.1.295.

[50] K. Rakus, M. Ronsmans, A. Vanderplasschen, Behavioral fever in ectothermic vertebrates, Developmental & Comparative Immunology. 66 (2017) 84–91. https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.06.027.

[51] J.N.C. Whyte, J.R. Englar, B.L. Carswell, Biochemical composition and energy reserves in Crassostrea gigas exposed to different levels of nutrition, Aquaculture. 90 (1990) 157–172. https://doi.org/10.1016/0044-8486(90)90338-N.

Université de Bretagne Occidentale

DEMANDE D'INSCRIPTION EN

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

2019

(Cf. article 3 de l'arrêté du 23 Novembre 1988 relatif à l'habilitation à diriger des recherches)

Section du CNU du candidat: Section 64 Biochimie et Biologie moléculaire

NOM et Prénom : CORPOREAU Charlotte
Date de naissance : 04/06/1973
Adresse personnelle : 11 rue condorcet , 29200 Brest
Adresse professionnelle : Ifremer centre Bretagne, UMR 6539 LEMAR (UBO CNRS IRD Ifremer), Physiologie fonctionnelle de organismes marins, 1625 route de sainte anne, CS 10070, 29280 Plouzané.
Sites web : http://annuaire.ifremer.fr/cv/17079/; https://www.researchgate.net/ Researcher unique identifier(s) ORCID 0000-0003-1187-358X

Situation actuelle

Depuis déc 2007: Cadre de Recherche IFREMER en Physiologie des Invertébrés
UMR 6539 Laboratoire de l'Environnement Marin LEMAR (UBO/CNRS/IRD/Ifremer) https://www-iuem.univ-brest.fr/lemar/.Centre Ifremer Bretagne, Département Ressources Biologiques et Environnement; Unité Physiologie Fonctionnelle des Organismes Marins, Laboratoire Physiologie des Invertébrés Marins.

- ✓ Membre de l'équipe « Physiologie intégrative et adaptation des organismes marins : du gène à la population »
- ✓ Management de l'équipe technique biochimique « Signaux lipidiques et protéiques »
- ✓ Membre du conseil scientifique pendant 4 ans
- ✓ Co-responsable de l'axe de recherche «Acclimatation et plasticité phénotypique »

Parcours post-doctoral :

2006- 2007 : Attaché temporaire d'enseignement et de Recherche (1 an, 192 h eq.TD) en section 64
Université de Bretagne Occidentale, UFR médecine, Laboratoire de Biochimie EA 948.

- ✓ Equipe nutrition : Acides gras poly-insaturés n-3, insulino-résistance et diabète de type 2 chez le rat.
- ✓ Enseignement en Biochimie, Biologie moléculaire, Nutrition, Métabolisme, Signalisation intracellulaire
- ✓ Responsable pédagogique des enseignements et tutrice des projets industriels du Master 2 « Alimentation, Droit, Nutrition, Santé » de l'UBO (Brest). Entreprises concernées : Blédina, Biophytis, Cabinet Deprez-Dian-Guignot, CBB Développ : Tuement, Europlabo, EVEN Santé, Kerry produits, LEA institut, Ponroy santé, Terra-santé, YSLAB.

2001- 2006 : Post-doctorante (3 ans) puis Assistante Hospitalo-Universitaire (2 ans) en Nutrition
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Brest, Laboratoire Régional de Nutrition Humaine.

- ✓ Pôle nutrition du CHRU Brest : Recherche clinique en nutrition humaine ; n-3 issus d'huile de poisson pour la prévention du diabète de type 2 chez l'homme et études comparatives chez le rat.
- ✓ Tutrice de stages en entreprises et de rapports bilbiographiques pour les étudiants de la Licence Professionnelle Aliment-santé de l'UBO (Quimper).

2001 : Enseignant du secondaire (6 mois) en Sciences de la Vie et de la Terre, Académie de Rennes, Collège et Lycée, de la 6ème à la 1ère (Brest Iroise ; Jules Lesven).

1999- 2000 : Post-doctorat (18 mois) en Biologie marine
UMR 6539 Laboratoire des Sciences de l'Environnement Marin (UBO/CNRS).

- ✓ Développement des approches cellulaires et moléculaires pour étudier la réponse immunitaire et la réponse au stress environnemental chez l'huître plate *Ostrea edulis*.

Parcours Universitaire :

Diplômes

2007	**Qualifications obtenues pour les sections CNU 64** Biochimie et Biologie Moléculaire**, 65** Biologie Cellulaire**, et 66** Physiologie.
2004	**Diplôme d'Expérimentation Animale**, niveau chercheur manipulateur et encadrant, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. Certificat d'autorisation pour l'expérimentation # 29-030.
1995- 1998	**Doctorat** de Biologie Cellulaire et Moléculaire, **UPMC Université Paris VI**. Laboratoire de biologie du développement, UMR 7622 CNRS-Paris VI (Dirr : Pr. J-C Boucault). **Bourse de financement du Ministère de la Recherche et de la Technologie (MRT).**
	Titre de la thèse : « Mise en évidence d'un rôle spécifique de la protéine de stress HSP70 dans le contrôle de la transcription par l'ARN polymérase II dans l'ovocyte d'amphibien *Pleurodeles waltl* ». Mention très honorable avec félicitations du jury. **Jury** : Pr. Marcel Méchali (médaille d'or CNRS–UPMC), Pr. Michel Morange (Ecole Normale Supérieure Paris), Pr. Michel Philippe (Univ. Rennes I), Pr. Jean-Claude Boucaut (UPMC), Pr. Yves Goussault (Paris V), Dr. Nicole Angelier (CNRS– UPMC), Dr. May Penrad (CNRS–UPMC).
Juin 1995	DEA **de Biologie Cellulaire et Moléculaire de la cellule normale et pathologique,** Université Paris V**. Mention très bien, majore.**
Juin 1994	**Maîtrise de Biochimie, option Biologie Cellulaire,** Université Rennes I. Mention très bien, majore.
Juin 1993	Licence **de Biochimie, option Biologie Cellulaire, Université Rennes I. Mention bien.**
Juin 1992	**DEUG Sciences de la Nature et de la Vie,** Université Rennes I. Mention assez bien.
Juin 1990	Baccalauréat **série C, académie de Rennes Mention passable.**

Formations

2018	**Ifremer** : Prise de parole en public. Presse écrite, radiophonique et télévisuelle. Brest
2016	**Ifremer** : Utiliser les cartes mentales ou heuristiques (mind mapping), Freeplane. Brest
2012	**Inserm**: Bioinformatique structurale et Modélisation Moléculaire des protéines. Univ. Paris VII.
2009	**CNRS** : Extration, purification et électrophorèse bidimensionnelle des protéines. Univ. Paris VI.
2008	**CNRS** : Production et purification de protéines recombinantes. Station biologique de Roscoff.
2008	**Ifremer** : Endnote, Isi web of Knowledge. Brest.
2004	**Ecole Nationale Vétérinaire** : Expérimentation animale-niveau chercheur. Nantes.

Encadrement de recherche:

Sur la totalité de ma carrière, mon parcours universitaire m'a permis d'encadrer 51 étudiants, techniciens, ingénieurs et jeunes chercheurs, dont une trentaine depuis mon entrée à Ifremer il y a 12 ans.

2019	CDD Ingénieur Ifremer	R. Vilaça 6 mois	Approches métabolomiques et cellulaires pour comprendre la réponse de l'huître à l'environnement.
	Master 2 Recherche	R. Vilaça UBO Sciences, Technologie, Santé 6 mois	Effets physiologiques des variations environnementales *in situ* chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	Master 2 Ecole d'ingénieur	S. Askri ENIB Ecole Nationale d'ingénieur de Brest 6 mois	Projet confidentiel : conception et réalisation d'un instrument de mesure dans les élevages d'huître *in situ*.
	Licence L1	M.J. Champeau UBO Licence Biologie 2 semaines	Métabolisme et infection chez l'huître creuse *Crassostrea gigas* ; participations aux expérimentations animales.
	Licence 3 Alternance	F. Langlois UBO Licence professionnelle Innvoation et plateformes biotechnologqiues 1 an	Réponse de l'huître à l'environnement : Quantification rapide de protéines cibles chez *Crassostrea gigas.*
2018	Post-Doctorante	2018-2020 A. Segarra Dr. En Biologie Santé et ingénieure Sup Biotech Bourse Labex Mer	Le mucus à l'interface entre l'animal et son environnement : un rôle sous-estimé dans la santé chez les mollusques.
	Doctorantes EDSM	2018-2021 C. Desurmont 50% Ifremer 50% Région 2015-2018 L. Delisle 50% Ifremer 50% Région	Tolérance thermique et adaptation physiologique de l'huître dans un environnement changeant. Rôle de la température dans l'interaction huître creuse-Ostreid herpes virus OsHV-1 : réponses transcriptomiques et métaboliques.
	Master 2 Recherche	D. Delanöe UBO Physique et Instrumentation 6 mois	Etude de faisabilité d'un capteur miniaturisé pour le suivi du pH et de l'oxygène endogène de l'huître creuse *Crassostrea gigas.*
	Master 2 Ecole d'ingénieur	S. Scott-Montcrieff Ecole des mines Albi 6 mois K. Quemeneur Ecole ingénieur ISTIA Angers 1 mois	Développement d'un capteur thermique miniaturisé pour le suivi de la température endogène de l'huître creuse *Crassostrea gigas*. Validation d'un protocole de lyophilisation d'un échantillon biologique pour l'extraction et le dosage de protéines, lipides et glucides.
	Lycée	J. Mathieu 2 sem	Participation au projet de mesure de la température endogène chez l'huitre creuse.
2017	Master 2 Ecole d'ingénieur	A. Thisselin Ecole ingénieur ISEN Brest 6 mois	Mesure haute fréquence de la température autour de l'huître creuse *Crassostrea gigas* dans son environnement naturel.
	IUT	L. Bourdin DUT Génie de l'environnement 2 mois	Etat de santé de la larve de coquille Saint Jacques *Pecten maximus* en élevage.
2016	Master 2 Professionnel	JF. Burguin Univ. Caen 6 mois	Effet d'un stress haute température sur la composition lipidique des membranes et des réserves énergétiques chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
2015	Doctorant EDSM	2012-2015 Y. Epelboin 50% Ifremer 50% Région	Signaux liés aux contraintes environnementales chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*. (Mention très honorable, félicitations du jury)

	Master 2 Recherche	L. Delisle UPMC Biologie intégrative 6 mois	Identification et caractérisation de l'expression de la porine VDAC chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
2014	Master 1 Recherche	R. Villot UBO Sciences Biologiques Marines 4 mois	Quantification de la protéine HIF en réponse à l'hypoxie chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	CDD alternance	A. Guyon UBO Licence pro Aquaval 1 an	Analyses des composés biochimiques et des enzymes du métabolisme du naissain d'huître creuse *Crassostrea gigas* dans le cadre des réseaux de surveillance des mortalités sur le terrain.
	CDD technicien	M. Protat Analyses biochimiques 6 mois	Analyses du fonctionnement des enzymes métaboliques au cours d'un épisode de mortalité de moules *Mytilus edulis* sur le terrain.
2013	Post- Doctorant	D. Tamayo 2 ans	Réponse physiologique de l'huître creuse *Crassostrea gigas* à l'herpès virus OsHV-1.
	Doctorante USA	E. Timmins Univ Washington Dir : Pr. S. Roberts School of aquatic and fishery sciences 3 mois	Approche protéomique pour comprendre l'effet de l'acidification de l'océan sur la physiologie de l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	Licence 3	L. Delisle UBS Biologie et Environnement 3 mois	Etude protéomique de la qualité des gamètes chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	CDD technicien	C. Laot Analyses biochimiques 9 mois	Analyses des effets induits par une pollution aux microplastiques sur la qualité des ovocytes de l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
2012	Doctorant EDSM	2009 – 2012 E. Guévélou 50% Ifremer 50% Région Labelisation Europôle mer	Etude fonctionnelle de l'AMP-activated protein kinase chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*. (Mention très honorable, féliciations du jury)
	Master 1 Professionnel	L. Berenger Univ Perpignan, Biologie intégrée 4 mois	Etude de la réponse au stress hypoxique chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	IUT	A. Hénaff UBO Génie Biologique 3 mois	Développement technique pour l'extraction, le dosage et l'analyse des protéines des gamètes chez l'huître creuse *Crasssostrea gigas.*
2011	Post-doctorante	S. Madec Projet Europôle Mer 9 mois	Analyse du secrétome des bactéries marines pathogènes du type *vibrio tapetis* pour la paloure *Ruditapes philippinarum*.
	Master 2 Recherche	G. Vanderplancke UBO Sciences Biologiques Marines 6 mois	Facteurs protéiques de la qualité des ovocytes d'huître creuse *Crassostrea gigas* et de la coquille saint jacques *Pecten maximus.*
	Master 2 Recherche	E. Bauguin UFR médecine Biologie Santé 6 mois	Etude fonctionnelle du rôle de l'AMPK chez l'huître creuse *Crassostrea gigas* : approche pharmacologique.
	CDD technicien	M. Paillard Analyses biochimiques 9 mois	Développement des techniques de dosages de protéines sur les organes et les gamètes d'huître creuse.
2010	Post-doctorante	S. Madec Projet Ifremer 6 mois	Identification de biomarqueurs de survie chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
	Master 2 Recherche	M. Boulais UBO Sciences Biologiques Marines 6 mois	Définition des critères de qualité des spermatozoïdes d'espèces marines.
2009	Docorant Italie	M. Milan Univ Padova Dir : Pr. L. Bargelloni Comparative biomedicne and food science 6 mois	Caractérisation des gènes de voies de signalisation énergétique chez les mollusques bivalves.
	Master 2 Recherche	E. Guévélou UFR médecine Biologie Santé 6 mois	Voies de signalisation qui contrôlent la reproduction chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.

Activités d'enseignement:

Niveau	Durée, statut	Contenu	
DEUG SNV Université Paris XII	1 an , monitrice	Biochimie et Biologie Cellulaire	TP et TD
Collège et Lycée Jules Lesven Brest	1 an , temps plein	Professeur remplaçante en Sciences de la Vie et de la Terre.	Cours
IUT **UBO quimper** DUT génie biologique 1ère année 2nde année **UBO Brest** DUT génie biologique 2nde année	 1 an, vacataire 2 ans, vacataire 3 ans, vacataire	 Analyses Biologiques et Biochimiques Analyses Biologiques et Biochimiques Analyses Biologiques et Biochimiques	 TP de Biochimie. TP de Pharmacologie. TP de Pharmacologie.
DEUG Sciences de la vie **Université Paris XII**	1 an, vacataire	Biologie Cellulaire et Physiologie. Biologie du Développement.	TP et TD
Licence professionnelle **UBO Quimper**	2 ans, vacataire 6 ans, vacataire	Licence Pro Aquaval Licence Pro Aliments Santé	CM de Physiologie des bivalves. TP de Nutrition.
Master 1 **UBO Quimper** **UBO** UFR sciences **UBO** UFR médecine	1 an, vacataire 5 ans, vacataire 5 ans, vacataire	Alimentation, Droit, Nutrition, Santé Sciences Technlogies Santé Biologie Santé Génomique fonctionnelle et santé	CM et TP de Nutrition et Physiologie du Métabolisme. CM de Signalisation Intracellulaire. CM de Biochimie et Métabolisme. TP et TD de Signalisation Intracellulaire.
Master 2 **Université Rennes I** **UBO** UFR médecine **Université du Maine**	 1 an, vacataire 1 an, ATER (192 h eq. TD) 2 ans, vacataire	 Sciences de l'animal Biotechnologies et Biosanté Alimentation, Droit, Nutrition, Santé. Toxicologie et environnement.	 CM de production animale. CM et TP de Biologie moléculaire. CM de Mécanismes de réponse au stress chez les invertbérés marins.

Enseignement à l'international

Lors de quelques missions à l'étranger dans les laboratoires de biologie marine avec qui nous collaborons, j'ai donné des cours magistraux auprès d'étudiants du second cycle universitaire: Ecole vétérinaire (Padova, Italie), Université de Washington (Seattle, USA), Institut Français Indonésien (Bogor, Indonésie), Université de Monastir (Tunisie).

Responsabilités et direction scientifique de projets nationaux et internationaux :

En tant que chercheur Ifremer, mon activité principale est la réponse à des appels d'offre de financement pour la recherche, et en cas de succès, la direction de projets nationaux ou internationaux. Je décris ces fonctions (chef de projet ; responsable de tâches) dans le tableau ci-dessous.

Je dois souligner que le nombre de projets que j'ai soumis à l'évaluation depuis 6 ans (en tant que chef de projet) s'élève au nombre de 14 projets déposés mais non financés (non inscrits dans le tableau ci-dessous), ce qui reflète le contexte actuel de la recherche et induit un certain état d'épuisement. Je tente aujourd'hui de faire évoluer ma stratégie de recherche de financements vers de nouveaux guichets, pour plus de liberté de pensées et d'actions (tels que des fondations par exemple).

Directrice de projet (financé)	
Projet Fondation ARC pour la recherche contre le cancer (2 ans) MOLLUSC L'émergence d'un modèle marin, l'huître, pour identifier de nouvelles armes contre le métabolisme de la cellule cancéreuse.	2018-2019
Projet Labex Mer (2 ans) MUCUS Interface between animal and environment : mucus, an under-estimated role in aquatic animal health.	2018-2020
Projet Labex Mer thématique « Emergence » (1 an) BODY Développement de capteurs électroniques miniatures et autonomes pour obtenir de la donnée endogène haute fréquence sur l'huître *Crassostrea gigas* dans son milieu naturel.	2018
Convention Direction des pêches maritimes et de l'aquaculture (1 an) Observatoire national du cycle de vie de l'huître creuse en France Développement de nouveaux outils descripteurs de la santé de l'huître dans son écosystème.	2018
Projet Transverse UBO (1 an) LIPIK La levure pour identifier le rôle des pseudo-kinases de l'huître.	2015-2016
Convention Direction des pêches maritimes et de l'aquaculture (1 an) ECOSCOPA-Partie Physiologie Evaluer, au travers d'un invertébré modèle, la qualité des écosystèmes côtiers exploités en lien avec les pressions climatiques et anthropiques.	2016
Projet Direction Scientifique Ifremer (1 an) GIGWAR L'huître creuse Crassostrea gigas et l'effet Warburg.	2014-2015
Projet Pôle Agronomique de l'Ouest (3 ans) TRACES Travail de recherche et d'amélioration des connaissances sur les espèces sensibles : impact des pesticides à dose environnementale chez l'huître.	2012-2014
Responsable de tâche (WP)	
Projet MEDDE (3 ans) AÏAÏAÏ Acidification, acclimatation et adaptation des mollusques bivalves.	2018-2020
Projet Labex Mer (1 an) MICROBIVE	2017-2018

Variabilité inter-individuelle et impact des marées sur le microbiote digestif chez l'huître et la palourde.	
Projet Européen H2020 (3 ans) VIVALDI *Controlling disease in shellfish aquaculture*. Etude de l'interaction hôte-pathogènes chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.	2016-2019
Projet FEAMP Fonds Européen pour les affaires maritimes et la pêche (3 ans) GENORMEAU Sélection génétique pour la compétitivité de la filière Ormeaux d'élevage en France.	2016-2018
Projet Direction des pêches maritimes et de l'aquaculture (1 an) TEMPO Traitement à haute température des huîtres infectées par l'herpès virus.	2016
Projet ANR (3 ans) NANOPLASTIC Microplastiques, nanoplastiques dans l'environnement marin. Caractérisation des impacts sur la physiologie de l'huître creuse.	2015-2019
Projet Interreg IVA Two Seas (2 ans) MICROPLASTIC *Research to improve production of seed of bivalve species in European hatcheries*. Qualité des productions en élevage.	2012-2014
Projet Direction des pêches maritimes et de l'aquaculture (1 an) AESTU Mortalités d'huîtres creuses *Crassostrea gigas* adultes et infection à *Vibrio aestuarianus*.	2012
Projet Européen (4 ans) REPROSEED *Research to improve production of seed of bivalve species in European hatcheries*. Qualité des productions en élevage.	2010-2014
Projet ANR (3 ans) GAMETOGENES Génomique de la gamétogenèse chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.	2008-2012
Projet Europôle Mer (3 ans) OXYGENES Analyse de l'impact de la reproduction sur les équilibres énergétiques et oxydatifs de l'huître creuse *Crassostrea gigas*.	2008-2011
Projet Européen (3 ans) DISENV *Environmental factors and shellfish diseases*. Etat de santé des mollusques selon l'environnement.	1998-2001

Responsabilités administratives

Depuis 2016: Co-responsable de l'axe de recherche « Acclimatation et plasticité phénotypique » de l'UMR 6539 LEMAR (UBO/CNRS/IRD/Ifremer).

2016 : Organisatrice des Journées Du Laboratoire LEMAR (JDL 2016).

Depuis 2012 : Nommée membre du Conseil de Laboratoire et du Conseil Scientifique de l'UMR LEMAR.

Depuis 2007 : Membre de rédaction des rapports d'activités Ifremer pour les ministères (DPMA, DGAL).

2012-2014 : Experte pour l'évaluation des ingénieur(e)s INRA, membre de la commission « Mise au point de méthodes pour la recherche en Biologie Animale » (6 dossiers évalués par an).

2006 : Gestion des enseignements et de l'emploi du temps du Master 2 Alimentation-Droit-Nutrition-Santé UBO UFR médecine. Membre des jurys de recrutement et de soutenance du Master 1 et Master 2 ADNS.

2001-2006 : Membre des jurys de recrutement et de soutenance des étudiants en Licence professionnelle Aliment-santé UBO Quimper.

2004 : Organisatrice des journées portes ouvertes UBO au laboratoire EA948 de Biochimie, UFR Médecine.

Reviewer (~6 reviews /an) pour des revues scientifiques internationales: Scientific Report, BMC genomics, Comparative Biochemistry and physiology, Aquaculture, Journal of Proteomics, Journal of Proteome Research, International Journal of Molecular Sciences, Environmental Pollution, Marine Ecology.

Organisation de colloques scientifiques :

2019 : Journée « Les cellules au LEMAR ». 20 participants ; 2 invités extérieurs.
2018 : Colloque « Mer et Santé : Les espèces marines, réservoirs de molécules pour la santé humaine ». 80 participants. 25 conférenciers extérieurs (académiques et industriels).
2016 : Séminaire « Journées du Laboratoire LEMAR ». 150 participants.
2001 : Journées portes ouvertes UBO du Labroatoire de Nutrition de l'UFR médecine.

Missions courtes en laboratoire étranger

2014-2017 : (2 sem) Laboratoire de Biomédecine comparée et de l'alimentation Agripolis, université de Padova, Legnaro, Italie. Une mission de recherche et un cours magistral par an dans le cadre des projets scientifiques communs.
2015: (2 sem) Robert's Lab, School of aquatic and fishery sciences, University of Washington, seattle, USA. Collaboration avec Pr. S. Roberts et Dr. E. Timmins-Schiffman.
2017: (2 sem) Department of earth and marine science, universita degli studi di palermo, sicile, Italie. Collaboration avec Dr. C. Messina.

Responsable d'échanges internationaux

2016 : Professeur invité **Luca Bargelloni**, Université de Padova, Italie (janv-fév 2016) – bourse Ifremer
2015 et 2016 : Professeur invité **Concetta Messina**, Université de Sicile, Italie (nov 2015 et oct 2016) – bourse Ifremer puis bourse UBO
2013 : Professeur invité **Steven Roberts,** Université de Washington, USA (nov 2013) – bourse UBO
2013 : Bourse internationale « Chateaubriand » de l'ambassade de France aux Etats-Unis - Université de Washington, Seattle.
2012 : Programme international de coopération PHC Xu Guangqi du ministère des Affaires Etrangères – Projet « Oystertrip » (# 27881UC) - Guangzhou, Shenzen, Qingdao, Chine.
2011 : Programme jeune chercheur Zhang Heng de l'ambassade de France en Chine – Projet « Biodiversité » (SST-PK-11-181v8)- Pékin, Kunming, Shangaï, Chine.

Membre de jurys et comités de thèse

Jury de thèse		
J. Schwartz	2019, UMR BOREA, Univ. Caen-Basse Normandie	Identification de voies neuroendocriniennes du contrpole de la physiologie chez l'huître creuse Crassostrea gigas par la caractérisation fonctionnelle des couples ligands/récepteurs.
D. Domingos Gouveia	2017, Univ. Claude Bernard, Lyon	Approches moléculaires pour la découverte, le développement et l'application de biomarqueurs de toxicité chez les gammaridés.
T. Young	2017, Univ. Auckland, New Zealand	OsHV-1 hijacks host metabolism in oyster larvae.
Y. Epelboin	2015, UMR LEMAR, UBO	Signaux liés aux contraintes environnementales chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
G. Richard	2015, UMR LEMAR, UBO	Approche mécanistique de la réponse de la palourde japonaise *Ruditapes philippinarum* exposée à la bactérie *Vibrio tapetis* : influence de la température et du régime algal.
S. Artigaud	2013, UMR LEMAR, UBO	Approche intégrative de la réponse d'un organisme marin face au changement climatique : la coquille Saint Jacques *Pecten maximus* face au stress thermique et hypoxique.

E. Guévélou	2012, UMR LEMAR, UBO	Etude fonctionnelle de l'AMP-activated protein kinase chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
Comité de thèse		
Y. Lu	2017, UMR LMEE, UBO	Exploration de nouvelles interactions impliquées dans lintégrité génomique des Archae hyperthermophiles
M. Cherif-Feildel	2017, UMR BOREA, Univ. Caen-Basse Normandie	Structure et fonctionnement de la niche germinale chez un hermaphrodite alternatif, l'huître creuse *Crassostrea gigas*.
N. Djeghri	2017, UMR LEMAR, UBO	Impact de l'envrionnement sur la symbiose zooxantelle/méduse.
L. Cadiz	2016, UMR LEMAR, UBO	Environment and early life stages in fish : do oxygen and temperature determine intra-specific variability and phenotypic plasticity ?
M. Führmann	2015, UMR LEMAR, UBO	Influence des paramètres environnementaux sur la dynamique spatio-temporelle des mortalités d'huître creuse.
M. Provost	2014, UMR LEMAR, UBO	Développement de procédés biotechnologiques innovants pour la valorisation de molécules issues de co-produits de saumon *Salmo salar*.
G. Vanderplancke	2012, UMR LEMAR, UBO	Effets d'une exposition à l'hypoxie pendant les jeunes stades de vie du bar *Dicentrarchus labrax* et de la sole *Solea solea*.
P-F. Pluchon	2011, UMR LMEE, UBO	Exploration du réseau d'interaction impliqué dans la maintenance génomique des *Archea* hyperthermophiles.
E. Fleury	2008, LPI, Ifremer	Exploration des gènes impliqués dans la reproduction chez les familles d'huitres résistantes et sensibles aux mortalités.

Congrès

Participation à des congrès nationaux (25) et internationaux (24) sous forme de communications affichées (29) et orales (20). Cf document annexe « Liste détaillée des travaux de recherche et de publications ».

Actions de communication et de diffusion scientifique

Tout au long de mon parcours, j'ai naturellement toujours communiqué sur ma formation univesritaire, mon métier de chercheur en biologie animale, et j'ai ainsi toujours proposé des actions de médiation et de diffusion de la science, préférentiellement à destination des jeunes et des enfants, dans les écoles (de la primaire jusqu'au lycée).
Par exemple, l'année 2018 a été riche en actions de communications dans la presse écrite, radiophonique et télévisuelle, ainsi que sur les réseaux sociaux (Cf tableau ci-dessous).

Presse écrite	
Les Echos	23/03/2018
Dépêche AFP Fil Gen	27/03/2018
Le Parisien	http://www.leparisien.fr/vie-quotidienne/sante/l-huitre-pourrait-expliquer-le-mecanisme-du-developpement-du-cancer-26-03-2018-7628811.php
Midi Libre	20/04/2018
Ouest-France	21/03/2018
Le télégramme	https://www.letelegramme.fr/soir/la-question-du-soir-21-03-2018-11895370.php
Le Marin	25/11/2018
Cultures Marines	1er Juillet 2018, N° 318, p 42

Sciences et Avenir	https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/l-huitre-pourrait-permettre-l-emergence-d-une-therapie-anti-cancereuse_122242
Sciences et Santé	Juillet 2018, Journal de l'Inserm
Notre Temps	Aout 2018
Destination Santé	https://destinationsante.com/lhuitre-un-allie-pour-comprendre-le-cancer.html
Science Ouest	01/04/2018
Télévision	
France 3 Bretagne	https://www.youtube.com/watch?v=kdje0HXp3v0
France 5 Magazine de la Santé	https://www.francetvinfo.fr/sante/cancer/les-huitres-une-piste-prometteuse-contre-le-cancer_2726501.html
Radio	
France Inter	La tête au carré avec Mathieu Vidard, 02/04/2018
France Info	Bulletin d'information « Journée mondiale des océans », 06/06/2019
Réseaux sociaux	
L'usine nouvelle.com	22/03/2018, https://www.usinenouvelle.com/article/l-huitre-une-alliee-inattendue-dans-la-recherche-contre-le-cancer.N669614
Thalassa Facebook	https://www.facebook.com/ThalassaOff/videos/mag-thalassa-lhu%C3%AEtre-une-piste-de-recherche-inattendue-dans-la-recherche-contre-/1895707720474502/ 500 kvues
Mr Mondialisation	08/06/2018
Fondation Biodiversité	http://www.fondationbiodiversite.fr/fr/documents-frb/comprendre-la-biodiversite/inspirantes-biodiversite.html
Actu.fr	https://actu.fr/societe/finistere-recherches-sur-huitres-oursins-vers-marins-peuvent-interesser-sante-humaine_16226146.html
consoGlobe	https://www.consoglobe.com/comprendre-cancers-grace-huitres-creuses-cg

Tout au long de ma carrière, j'ai régulièrement participé aux portes ouvertes de l'UBO, d'Ifremer, ainsi qu'au salon annuel d'orientation post-bac Azimut. Plus particulièrement depuis 7 ans, je fais découvrir nos sujets de recherches et nos métiers de chercheurs auprès d'élèves de maternelle, primaire, collège, lycée, et auprès du grand public.

Public	Cadre	Objectif pédagogique
Maternelle Projet Les minis dans la mer.	2015 Maternelle Jean Macé 2017 Maternelle Guérin, Brest	Découvrir « les minis dans la mer »: les mini-algues (phytoplancton), les mini-animaux (zooplanctoon, meiofaune), et les mini-plastiques polluants. Observation microscopique. Sensibilisation aux bonnes pratiques éco-responsables. Création d'un court-métrage (5 minutes) : « Les petits écoliers écolos».
Primaire Projet classe de mer	2019 Primaire Guérin, Brest	Classe de mer à l'Ile de Batz : découvrir comment échantilloner et observer les microorganismes du milieu de la mer (plancton, bactéries
Collège	2015 Cité scolaire Harteloire, Brest	Découvrir les sciences marines et l'histoire de l'implantation des organismes de recherches sur le territoire de Brest.

Projet Collège et Territoire		Découvrir les questions de recherche qui portent sur le thème du réchauffement climatique. Création d'une exposition « Je sais faire » présentée par les élèves à l'Ecole supérieure du professorat et de l'éducation de Brest ESPE.
Lycée Option scientifique	2010, 2012, 2014	Découvrir les métiers de la recherche (technicien, zootechnicien, ingéneur, chercheur, administratif). Présentation des sujets de recherche abordés dans le laboratoire. Organisation du financement de la recherche.
Action grand public	Brest 2016, Fêtes maritimes 2019, Exposition Mer XXL Nantes	Présentation d'un scénario de changement climatique et des méthodes pour mesurer l'impact sur les espèces cultivées en Bretagne (Huître, palourde). Découverte du mode de nutrition de l'huître creuse. Exposante au carré des sciences de la mer XXL.

Projets Art et Science

2016 : Représentation artistique dans le cadre du projet ANR « Artisticc » (http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Project=ANR-13-JCLI-0006) (http://www.ouest-france.fr/bretagne/brest-29200/bouillon-de-culture-entre-artistes-et-scientifiques-4257081) (https://www.theatredugrain.com/ANTHROPOSCENE-Arts-sciences-et-politique.html)

2016 : Préface d'un livre jeunesse « Prends soin de ta mer » (http://www.gpas.infini.fr/gpasbrest/?p=2130)

2010 : Exposition photographique « 1001 chercheurs » (http://www.maraval.org/spip.php?article237)

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

2020 Delisle L, Pauletto M, Vidal-Dupiol J, Petton B, Bargelloni L, Montagnani C, Pernet F, Corporeau C, Fleury E. High temperature induces transcriptomic changes in Crassostrea gigas that hinder progress of ostreid herpesvirus (OsHV-1) and promote survival. ***The Journal of Experimental Biology***, 223(20), jeb226233

2020 Offret C, Paulino S, Gauthier O, Château K, Bidault A, Corporeau C, Miner P, Petton B, Pernet F, Fabioux C, Paillard C, Blay G. The marine intertidal zone shapes oyster and clam digestive bacterial microbiota. ***Fems Microbiology Ecology*** , 96(8), fiaa078.

2019 Corporeau C, Huvet A, Pichereau V, Delisle L, Quéré C, Dubreuil C, Artigaud S, Brenner C, Meyenberg Cunha-De Padua M, Mazure N. The oyster Crassostrea gigas, a new model against cancer. ***M S-medecine Sciences*** , 35(5), 463-466 .

2019 Curd A, Pernet F, Corporeau C, Delisle L, Firth Louise B., Nunes F, Dubois S. Connecting organic to mineral: How the physiological state of an ecosystem-engineer is linked to its habitat structure . ***Ecological Indicators*** , 98, 49-60

2018 Delisle L, Petton B, Burguin JF, Morga B, Corporeau C, Pernet F. Temperature modulate disease susceptibility of the Pacific oyster Crassostrea gigas and virulence of the Ostreid herpesvirus type 1. ***Fish & Shellfish Immunology*** , 80, 71-79 .

2018 Fuhrmann M, Delisle L, Petton B, Corporeau C, Pernet F. Metabolism of the Pacific oyster is influenced by salinity and modulates survival to the Ostreid herpesvirus OsHV-1. ***Biol open***, doi: 10.1242/bio.028134.

2018 Delisle L, Fuhrmann M, Quéré C, Pauletto M, Pichereau V, Pernet F, Corporeau C. The Voltage-Dependent Anion Channel (VDAC) of Pacific Oysters Crassostrea gigas Is Upaccumulated During Infection by the Ostreid Herpesvirus-1 (OsHV-1): an Indicator of the Warburg Effect. ***Mar Biotechnol***, doi: 10.1007/s10126-017-9789-x.

2017 Pauletto M, Milan M, Huvet A, Corporeau C, Suquet M, Planas JV, Moreira R, Figueras A, Novoa B, Patarnello T, Bargelloni L. Transcriptomic features of Pecten maximus oocyte quality and maturation. ***PlosOne***, 12(3), e0172805 (1-22).

2016 Epelboin Y, Quintric L, Guévélou E, Boudry P, Pichereau V, Corporeau C. The kinome of Pacific oyster *Crassostrea gigas*, its expression during development and in response to environmental factors. ***PlosOne***. DOI:10.1371/journal.pone..0155435

2016 Richard G, Guérard F, Corporeau C, Lambert C, Paillard C, Pernet F. Metabolic responses of clam Ruditapes philippinarum exposed to its pathogen Vibrio tapetis in relation to diet. ***Dev Comp Immunol***. 60:96-107.

2016 Sussarellu R, Suquet M, Thomas Y, Lambert C, Fabioux C, Pernet ME, Le Goïc N, Quillien V, Mingant C, Epelboin Y, Corporeau C, Guyomarch J, Robbens J, Paul-Pont I, Soudant P, Huvet A. Oyster reproduction is affected by exposure to polystyrene microplastics. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 113(9):2430-5.

2016 Harney E, Artigaud S, Le Souchu P, Miner P, Corporeau C, Essid H, Pichereau V, Nunes FL. Non-additive effects of ocean acidification in combination with warming on the larval proteome of the Pacific oyster, Crassostrea gigas. ***J Proteomics***. 135:151-61.

2015 Epelboin Y, Quéré C, Pernet F, Pichereau V, Corporeau C. Energy and antioxidant responses of pacific oyster exposed to trace levels of pesticides. **Chem Res Toxicol.** 28(9):1831-41.

2015 Vanderplancke G, Claireaux G, Quazuguel P, Huelvan C, Corporeau C, Mazurais D, Zambobino-Infante JL. Exposure to chronic moderate hypoxia impacts physiological and developmental traits of European sea bass (Dicentrarchus labrax) larvae. ***Fish Physiol Biochem***. 41(1), 233-242.

2015 Boulais M, Corporeau C, Huvet A, Bernard I, Quéré C, Quillien V, Fabioux C, Suquet M. Assessment of oocyte and trocophore quality in Pacific oyster. ***Aquaculture***. 437 : 201-207.

2014 Tamayo D, Corporeau C, Petton B, Quéré C, Pernet F. Physiological changes in Pacific oyster Crassotrea gigas exposed to the herpes virus OsHV-1 µVar. ***Aquaculture***. 432:304-310.

2014 Corporeau C, Tamayo D, Pernet F, Quéré C, Madec S. Proteomic signatures of the oyster metabolic response to herpesvirus OsHV-1 µVar infection. **J Proteomics**. 109:176-187.

2014 Mazurais D, Ferraresso S, Gatta PP, Desbruyères E, Severe A, Corporeau C, Claireaux G, Bargelloni L, Zambonino-Infante JL. Identification of hypoxia-regulated genes in the liver of common sole (Solea solea) fed different dietary lipid contents. ***Mar Biotechnol.*** 16:277-88.

2013 Guévélou E, Huvet A, Galindo-Sánchez CE, Milan M, Quillien V, Daniel JY, Quéré C, Boudry P, Corporeau C. Sex-Specific Regulation of AMP-Activated Protein Kinase α (AMPK α) in the Pacific Oyster Crassostrea gigas. ***Biol Reprod***. 89:100-108.

2013 Guévélou E, Huvet A, Sussarellu R, Milan M, Guo X, Li L, Zhang G, Quillien V, Daniel J-Y, Quéré C, Boudry P, Corporeau C. Regulation of truncated AMP-activated protein kinase (AMPK α) in response to hypoxia in the muscle of Pacific oyster Crassostrea gigas. ***Journal of Comparative Physiology-part B.*** 183:597-611.

2012 Corporeau C, Vanderplancke G, Boulais M, Suquet M, Quéré C, Boudry P, Huvet A, Madec S. Proteomic identification of quality factors for oocytes in the Pacific oyster Crassostrea gigas. **J proteomics**. 75:5554-5563.

2012 Pernet F, Barret J, Le Gall P, Corporeau C, Dégremont L, Lagarde F, Pépin JF, Keck N. Mass mortalities of Pacific oysters Crassostrea gigas reflect infectious diseases and vary with farming practices in the Mediterranean Thau lagoon, France. ***Aquacult Environ Interac.*** 2 : 215-237.

2012 Huvet A, Fleury E, Corporeau C, Quilien V, Daniel JY, Rivière G, Boudry P, Fabioux C. In vivo RNA interference of a gonad-specific transforming growth factor-b in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. ***Mar Biotechnol.*** 14:402-410

2011 Corporeau C, Groisillier A, Jeudy A, Barbeyron T, Fleury E, Fabioux C, Czjzek M, Huvet A. A functional study of Transforming Growth Factor-beta from the gonad of Pacific oyster Crassostrea gigas. ***Mar. Biotechnol***. 13:971-980.

2010 Geay F, Santigosa I Culi E, Corporeau C, Boudry P, Dreano Y, Corcos L, Bodin N, Vandeputte M, Zambonino-Infante J-L, Mazurais D, Cahu C. Regulation of FADS2 expression and activity in European sea bass (Dicentrarchus labrax, L.) fed a vegetable diet. ***Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.***156(4):237-43.

2010 Fleury E, Moal J, Boulo V, Daniel JY, Mazurais D, Hénaut A, Corporeau C, Boudry P, Favrel P, Huvet A. Microarray-based identification of gonad transcripts differentially expressed between lines of Pacific oyster selected to be resistant or susceptible to summer mortality. ***Mar Biotechnol***.12(3):326-39.

2009 Fleury E, Huvet A, Lelong C, de Lorgeril J, Boulo V, Gueguen Y, Bachère E, Tanguy A, Moraga D, Fabioux C, Lindeque P, Shaw J, Reinhardt R, Prunet P, Davey G, Lapegue S, Sauvage C, Corporeau C, Moal J, Gavory F, Wincker P, Moreews F, Klopp C, Mathieu M, Boudry P, Favrel P. Generation and analysis of a 29,745 unique expressed sequence tags form the Pacific oyster Crassostrea gigas assembled into a publicly accessible database: the GigasDatabase. ***BMC Genomics*** 1, 341-356.

2009 Couplan E, Le Cann M, Le Foll C, Corporeau C, Blondel M, Delarue J. Polyunsaturated fatty acids inhibit PI3K activity in a yeast-based model system. ***Biotechnology journal*** 4, 1190-1197.

2009 Fabioux C, Corporeau C, Quillien V, Favrel P, Huvet A. In vivo RNA interference in oyster - vasa silencing inhibits germ cell development. ***FEBS J.*** 276: 2566-2573.

2009 Thioub S, Mansourati J, Corporeau C, Heylen E, Delarue J, Guerrero F. Effects of n-3 fatty acids and acute exercise on endothelium-dependent vasorelaxation in healthy rat aorta. ***British Journal of nutrition***. 101, 829-835.

2007 Le Foll C, Corporeau C, Le Guen V, Gouygou J-P, Bergé J-P, Delarue J. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids dissociate phosphorylation of Akt from phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity in rats. ***Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.*** 292:E1223-E1230.

2006 Corporeau C, Le Foll C, Taouis M, Gouygou J-P, Bergé J-P, Delarue J. Adipose tissue compensates for defect of insulin signalling induced in liver and muscle by dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in rats. ***Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.*** 290 :E78,E86.

2006 Delarue J, Li CH, Cohen R, Corporeau C, Simon B. Interaction of fish oil and a glucocorticoid on metabolic responses to an oral glucose load in healthy human subjects. ***British Journal of Nutrition*** 95:267-272.

2004 Delarue J, Le Foll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity. ***Repr. Nutr. Dev***. 44,289-299.

2003 Corporeau C, M. Auffret. *In situ* hybridization for flow cytometry: a molecular method for monitoring stress-gene expression in hemolymph cells of oysters. ***Aquat. Toxicol***. 64, 427-435.

2002 Auffret M, Mujdzic N, Corporeau C, Moraga D. Xenobiotic-induced immunomodulation in the european flat oyster, *Ostrea edulis*. ***Mar. Environ. Res.*** 54, 585-589.

2000 Delelis-F-Corporeau C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. HSP70 is involved in the control of chromosomal transcription *in* the amphibian oocyte. ***Exp. Cell Res.*** 260, 222-232.

1997 Delelis-Fanien C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. Molecular cloning of a cDNA encoding the amphibian. *Pleurodeles Waltl* 70 kDa-heat shock cognate protein. ***B. B. R. C.*** 238, 159-164.

ARTICLES DANS DES REVUES AVEC COMITÉ DE LECTURE

2018 Pouvreau S, Fleury E, Petton S, Corporeau C, Lapegue S. Observatoire national du cycle de vie de l'huître creuse en France. Rapport annuel ECOSCOPA 2017 . R.INT.BREST RBE/PFOM/PI 2018-1 . https://archimer.ifremer.fr/doc/00449/56030/

2017 Fleury E, Corporeau C, Pouvreau S. L'huître creuse, sentinelle de l'état de santé des écosystèmes côtiers exploités du littoral français. Rapport annuel ECOSCOPA 2016. R.INT.BREST RBE/PFOM/PI 2017-2. http://archimer.ifremer.fr/doc/00433/54425/

2015 Bechemin C, Soletchnik P, Polsenaere P, Le Moine O, Pernet F, Protat M, Fuhrmann M, Quere C, Goulitquer S, Corporeau C, Lapegue S, Travers MA, Morga B, Garrigues M, Garcia C, Haffner P, Dubreuil C, Faury N, Baillon L, Baud JP, Renault T. Observatoire national du cycle de vie de l'huître creuse en France. Episodes de mortalité massive de moules bleues observés en 2014 dans les Pertuis charentais. Bulletin Epidémiologie, Santé animale et alimentaion, (67), 6-9. Open Access version : http://archimer.ifremer.fr/doc/00312/42343/

2015 Travers MA, Degremont L, Azema P, De Lorgeril J, Pernet F, Corporeau C. Mortalités d'huîtres creuses adultes (Crassostrea gigas) et infection à Vibrio aestuarianus. https://w3.ifremer.fr/archimer/doc/00256/36703/

2014 Bechemin C, Soletchnik P, Polsenaere P, Le Moine O, Pernet F, Protat M, Fuhrmann M, Quere C, Goulitquer S, Corporeau C, Renault T, Lapegue S, Travers MA, Morga B, Garriques M, Garcia C, Haffner P, Dubreuil C, Faury N, Baillon L, Baud JP. Surmortalités de la moule bleue Mytilus edulis dans les Pertuis Charentais. Rapport d'expertise sous convention DGAL n°14/1211521 et DPAM n°14/1211522 . https://archimer.ifremer.fr/doc/00229/34022/

2011 Pernet F, Barret J, Le Gall P, Lagarde F, Fiandrino A, Huvet A, Corporeau C, Boudry P, Quere C, Degremont L, Pepin JF, Saulnier D, Boulet H, Keck N. Mortalités massives de l'Huître creuse: causes et perspectives. Rapport Interne Ifremer. http://archimer.ifremer.fr/doc/00043/15404/

2010 Pernet F, Barret J, Le Gall P, Malet N, Pastoureaud A, Munaron D, De Lorgeril J, Bachere E, Vaquer A, Huvet A, Corporeau C, Normand J, Boudry P, Moal J, Quere C, Quilien V, Daniel JY, Pepin JF, Saulnier D, Gonzalez JL. Mortalité du naissain d'Huître creuse Crassostrea gigas dans l'étang de Thau en 2009. RST.DOP/LER/LR 10-008. https://archimer.ifremer.fr/doc/00002/11354/

2007 J. Delarue, V. LeGuen, G. Allain, C. Corporeau, S. Guillerm. Can marine omega 3 fatty acids prevent and/or treat metabolic syndrome? *Current nutrition and food science* 3:151-156

2002 J. Delarue J, E. Plée-Gautier, Y. Amet, C. Corporeau. Tissu adipeux: différenciation adipocytaire et lipolyse (1e partie). *Cah Nut Diet*, 37: 279-284.

2002 J. Delarue, E. Plée-Gautier, Y. Amet, C. Corporeau. Tissu adipeux : captage du glucose, situations physiologiques, conclusion. (2ème partie) *Cah Nut Diet*, 2002, 37: 341-343.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

2015 Corporeau C, Delisle L, Epelboin Y, Quere C, Pernet F. Metabolic signatures of the herpes virus OsHV-1 µVar in the oyster: the Warburg effect. National Shellfish Association; Las vegas, USA

2014 Epelboin Y, Quéré C, Corporeau C. Effect of a short contamination by trace-level pesticides in the Pacific oyster Crassostrea gigas. Physiomar 2014, La serena, Chili.

2014 Corporeau C, Laot C, Sussarellu R, Soudant P, Lambert C, Fabioux C, Paul-Pont I, Le Goïc N, Quillien V, Hegaret H, Cassone AL, Arsenault-Pernet J, Boulais M, Mingant C, Robbens J, Suquet M, Huvet A. Integrative

analysis of the effects of microplastics in Pacific oyster Crassostrea gigas. International Symposium on Aquatic Animal Health ISAAH, 31 aout-5 sept, Portland, USA.

2014 Corporeau C, Epelboin Y, Quintric L, Guévélou E, Pichereau V. Analysis of the Pacific oyster Crassostrea gigas for the identification of signals in response to the environment. International Symposium on Aquatic Animal Health ISAAH, 31 aout-5 sept, Portland, USA.

2013 Corporeau C, Quéré C, Normand J, Nicolas JL, Tamayo D and Madec S. Proteomic changes induced by a high load of herpes virus OsHV-1 in Pacific oyster Crassotrea gigas. EUPA European Proteomics Association, 14-17 octobre, Saint-Malo, France

2013 Quentric L, Odaka T, Corporeau C, Epelboin Y. Bioinformatics sur Caparmor. Journée des utilisateurs du pôle de calcul intensif pour la mer, 1er février, Ifremer, Brest.

2012 Bigot L, Dubos MP, Dheilly N, Favrel P, kellner K, lelong C, Martinez AS, Riviere G, Santerre C, Sourdaine P, Degremont L, Flahauw E, Hatt PJ, Heurtebise S, Lapegue S, Azzouzi N, Galibert F, Boudry P, Corporeau C, Fabioux C, Guevelou E, Huvet A, Sussarellu R. Etude transcriptomique, génétique et fonctionnelle de la gamétogénèse chez l'huître creuse Crassostrea gigas. 20-21 mars Colloque AGENAe-GENANIMAL.

2012 Madec S, Vanderplancke G, Boulais M, Suquet M, Quéré C, Guévelou E, Huvet A, Boudry P, Corporeau C. Proteomic identification of quality factors in the oocyte of pacific oyster Crassostrea gigas. 9 – 12 Juillet European Proteomic Association congress (EUPA), Glasgow, Ecosse.

2011 Guévélou E, Baugin E, Madec S, Quéré C, Quillien V, Daniel JY, Boudry P, Huvet A, Corporeau C. Molecular pathways involved in the gametogenesis of Pacific oyster Crassostrea gigas. 15 – 18 September The 4th International Oyster Symposium (IOS4), Hobart, Australie.

2010 Guévelou E, Huvet A, Corporeau C, Daniel JY, Quillien V, Boudry P. Towards the comprehension of signaling pathway that regulate reproduction in Crassostrea gigas. Conférences Axe 1 Europole Mer Sea Tech Week 22 juin Le Quartz, Brest

2010 Guévélou E, Corporeau C, Quillien V, Daniel JY, Boudry P, Huvet A. Role of AMP-dependent kinase (AMPK) in reproduction of Crassostrea gigas. Physiomar 31 octobre - 4 Novembre Québec, Canada

2010 Geay F, Santigosa I Culi E, Corporeau C, Boudry P, Dreano Y, Corcos L, Bodin N, Kaushik S, Vandeputte M, Zambobino-Infante JL, Mazurais D. Cahu C. Effects of a vegetable diet deprived in HUFA on the regulation of FADS2 activity in the European Sea Bass Dicentrarchus labrax: a potential limiting step in HUFA biosynthesis. European Aquaculture Society (EAS), Porto, Portugal October 5-8.

2009 Boudry P, Fleury E, Fabioux C, Corporeau C, Moal J, Favrel P, Rofritsh A, Sauvage C, Bierne N, Lapègue S, Huvet A. Functional genetics and genomics studies in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*: from individual to population approaches. International oyster symposium, 2-4 nov, Taipe, Chine

2009 Boudry P, Fleury E, Favrel P, Corporeau C, Moal J, Fabioux C, Huvet A, Rohfritsch A, Sauvage C, Bierne N, Lapègue S. Current developments of genomic resources and their applications in physiological and genetical studies in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. European society of Marine Biotechnology, 1-3 sept, Concarneau, France.

2009 Corporeau C, Cruciani-Guglielmacci C, Le Guen V, Le Foll C, Allain G, Magnan C, Delarue J. Fish oil minimizes insulin resistance and decreases food intake in Zucker fa/fa rats. 45th EASD annual meeting, 29 sept-02 october 2009, Vienne, Autriche.

2009 Corporeau C, Groisillet A, Fleury E, Huvet A. Functional study of oyster gonadal TGF-beta and its role in reproduction.). Genomic in aquaculture, 5-7 juillet, Bodo, Norvège.

2009 Fabioux C, Corporeau C, Quillien V, Fleury E, Favrel P, Huvet A. RNA interference in Pacific oyster *Crassostrea gigas*: a new tool to study gene function. 5-7 juillet, Bodø, Norvège.

2009 Prix du meilleur poster : Milan M, Fleury E, Huvet A, Guevelou E, Boudry P, Moal J, Corporeau C. NPY signaling for reproduction in the Pacific oyster: not so far from human! Genomics in Aquaculture. 5-7 juillet, Bodø, Norvège.

2008 Couplan E, Le Foll C, Le Cann M, Corporeau C, Blondel M, Delarue J. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 et l'acide arachidonique inhibent l'activité de la PI3K dans la levure. 7èmes Journées francophones de nutrition, Brest.

2008 Corporeau C, Fleury E, Favrel P, Huvet A. NPY signalling in the gonad of oyster *Crassostrea gigas*: involvment in summer mortality? 12th annual meeting of the LARC-neuroscience network, Rouen.

2008 Lafore J, Fleury E, Moal J, Corporeau C, Quilien V, Daniel JY, Favrel P, Huvet A. Expression of a gene encoding a neuropeptide Y receptor in the cupped oyster *Crassostrea gigas*. Physiomar 08 - Physiological aspects of reproduction, nutrition and growth, Brest.

2007 Corporeau C, LeGuen V, Delarue J. Fish oil minimizes insulin resistance and decreases food intake in Zucker fa/fa rats. 10th European nutrition conferences, Paris.

2007 LeFoll C, Corporeau C, LeGuen V, Lucas D, Elbaz A, Delarue J. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids modulate phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity and Akt serine^{473} phosphorylation in ethanol fed rats. 10th European nutrition conferences, Paris.

2007 Delarue J, Allain G, Corporeau C, Guillerm S, Hourmant N. Fish oil increases lipolysis and fatty acid oxidation in healthy volunteers with dexamethasone-induced insulin resistance.10th European nutrition conferences, Paris.

2006 Delarue J, Allain G, Guillerm S, Corporeau C, Hourmant N. L'huile de poisson ne module pas la réponse cardio-vasculaire et métabolique au stress mental chez le volontaire sain ou rendu insulino-résistant par la dexaméthasone". 6émes journées francophones de nutrition, Nice.

2006 LeFoll C, Corporeau C, LeGuen V, Gouygou JP, Bergé JP, Delarue J. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids dissociate Akt phosphorylation from phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity in rats. 66th scientific sessions American Diabetes Association, Washington , USA.

2006 LeFoll C, Corporeau C, Lucas D, LeGuen V, Elbaz A, Delarue J. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids modulate phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity and Akt serine473 phosphorylation in ethanol fed rats. 66th scientific sessions American Diabetes Association, Washington , USA.

2004 Corporeau C, LeFoll C, Taouis M, Gouygou JP, Berthou F, Delarue J. A low level of fish oil modulates phosphatidyl-inositol 3'-kinase activity in normal or insulin-resistant fed rats. 26ème congrès European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Lisbonne , Portugal**.**

2003 Corporeau C, LeFoll C, Delarue J. L'huile de poisson module l'activité de la phosphatidyl-inositol 3 phosphate chez le rat selon le tissu. 1er congrès Société Française de Nutrition, Clermont-Ferrand.

2001 Auffret M, Mujdzic N, Corporeau C, Moraga D. Xenobiotic-induced immunomodulation in the european flat oyster. 11th Pollutant Response In Marine Organisms , Plymouth , UK.

2000 Corporeau C, Auffret M. Cytométrie en flux appliquée aux mollusques bivalves. Immunologie des Invertébrés, Strasbourg.

1998 Delelis-Fanien C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. HSP70 contrôle l'activité de l'ARN polymérase II dans l'ovocyte d'amphibien. Journées de l'UFR des Sciences de la Vie, Université Paris VI.

1996 Delelis-Fanien C, Penrad-Mobayed M, Angelier N. An antisense oligo to hsp70 maternal mRNA inhibits lampbrush chromosome transcription in amphibian oocyte. 6th Xenopus International Conference, Denver, USA.

1995 Penrad-Mobayed M, Delelis-Fanien C, Angelier N. Transcription in amphibian oocyte is inhibited by microinjection of hsp70 antisense oligos. Organisation Européenne de Biologie du Développement, Toulouse.

COMMUNICATIONS ORALES

2019 Corporeau C, Meyenberg-Cuhna M, Bost F, Brenner C, Mazure N. VDAC in oyster, not so far from human. 3rd World congress on cancer, Prague, République Tchèque.

2018 Corporeau C. L'huître creuse, un nouveau modèle pour la recherche contre le cancer. Colloque mer et Santé, 5-8 oct, Sea tech week, Brest.

2014 Corporeau C, Tamayo D, Pernet F, Quéré C, Epelboin Y, Madec S. Proteomic signatures of the Crassostrea gigas response to herpes-vius OsHV-1 µVar infection. Physiomar 2014, La serena, Chili.

2014 Epelboin Y, Quéré C, Pichereau V, Corporeau C. Proteomic signatures of trace-level pesticides in Pacific oyster Crassostrea gigas. Physiomar 2014, La serena, Chili.

2014 Corporeau C, Tamayo D, Pernet F, Quéré C, Madec S. Metabolic changes during herpesvirus OsHV-1 µVar infection in the oyster. International Symposium on Aquatic Animal Health ISAAH, 31 aout-5 sept, Portland, USA.

2014 Corporeau C. Functional physiology of marine organisms. Ateliers de la mer, Institut Français Indonésien, 20-24 avril, Bogor, Indonésie.

2014 Lapegue S, Arzul I, Boudry P, Corporeau C, Gagnaire PA, Haffray P, Huvet A, Renault T. Les "omiques" pour mieux comprendre et améliorer la robustesse des huîtres face aux mortalités de juvéniles et d'adultes. Xe Colloque AGENAE "Génétique et génomique animale", 12 et 13 Mai 2014, Nantes .

2013 Corporeau C. La reproduction chez l'huître creuse Crassostrea gigas. Journées internationales de valorisation des bioresources GEDIV 2013, Monastir, 1-5 mai, Tunisie.

2013 Sussarellu R, Soudant P, Fabioux C, Hegaret H, LeGoic N, Lambert C, Long M, Daniel JY, Quillien V, Quéré C, Epelboin Y, Mingant C, Petton B, Baud D, Quéau I, LeSouchu P, Miner P, Huelvan C, LeDelliou H, LeGall MM, Sévère A, Mazurais D, Zambobino JL, Pouvreau S, Robert R, Corporeau C, Boudry P, Huvet A. Are microplastics a threat for the two seas area ? Intereg project MICRO. Journées conchylicoles Ifremer, 23-25 janvier, Roscoff, France.

2012 Corporeau C. Introducing proteomics in oyster. Laboratory of Marine Bio-Resources Sustainable Utilization, Chinese Academy of Science, Qingdao, China, 12-15 Nov.

2012 Corporeau C, Vanderplancke G, Boulais M, Suquet M, Quere C, Boudry P, Huvet A, Madec S. Proteomic identification of quality factors for oocytes in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. 5 – 11 Septembre, Physiomar, Santiago de Compostelle, Espagne.

2012 Fabioux C, Beguel JP, Bigot L, Daniel JY, Quillien V, Lafore J, Corporeau C, Boudry P, Favrel P, Huvet A. Spatio-temporal expression and in vivo RNA interference of a neuropeptide Y/F receptor in the pacific oyster Crassostrea gigas. 5 – 11 Septembre Physiomar, Santiago de Compostelle, Espagne.

2012 Bigot L, Dubos MP, Dheilly N, Favrel P, Kellner K, Lelong C, Martinez AS, Riviere G, Santerre C, Sourdaine P, Degremont L, Flahauw E, Hatt PJ, Heurtebise S, Lapegue S, Azzouzi N, Galibert F, Boudry P, Corporeau C, Fabioux C, Guevelou E, Huvet A, Sussarellu R. Etude transcriptomique, génétique et fonctionnelle de la gamétogenèse chez l'huître creuse Crassostrea gigas . Colloque AGENAE-GENANIMAL, La Rochelle, 20-21 Mars. https://archimer.ifremer.fr/doc/00107/21781/

2011 Boudry P, Dheilly N, Fleury E, Fabioux C, Corporeau C, Guevelou E, Lelong C, Bigot L, Favrel P, Huvet A. Functional genomics of gametogenesis and reproductive allocation in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. NSA, Baltimore, USA.

2010 Madec S, Normand J, Garet-Delmas MJ, Koken M, Nicolas JL, Corporeau C. Analyse des signaux protéiques de Crassostrea gigas associés aux mortalités. Workshop « Mortalité de l'huître creuse », Ifremer Nantes, France, 1-2 Décembre.

2010 Corporeau C, Madec S, Normand J, Garet-Delmas MJ, Koken M, Nicolas JL. Identification of infectious proteins involved in summer mortality of the pacific oyster Crassostrea gigas. Physiomar, Montréal, 31oct-4 nov.

2010 Suquet M, Boulais M, Huvet A, Quere C, Quilien V, Fabioux C, Bernard I, Corporeau C. Quality criteria of Pacific oyster oocytes and embryos. Physiomar, Montréal, 31oct-4 nov.

2010 Guévélou E, Corporeau C, Quillien V, Daniel JY, Boudry P, Huvet A. Role of AMPK in the reproduction of Crassostrea gigas. Physiomar, Montréal, 31oct-4 nov.

2009 Normand J, Fleury E, Quillien V, Fabioux C, Corporeau C, Boudry P, Huvet A. Conflit entre la reproduction et la survie estivale chez *Crassostrea gigas*. Workshop « Mortalité de l'huître creuse », Ifremer Nantes, France, 8-9 Décembre.

2006 Delarue J, Corporeau C, Allain G, Guillerm S, Hourmant N. L'huile de poisson stimule la lipolyse et l'oxydation lipidique chez le volontaire sain rendu insulino-résistant par la dexaméthasone. 6èmes journées francophones de nutrition, Nice .

2006 Thioub S, Mansourati J, Corporeau C, Heylen E, Delarue J, Guerrero F. Les acides gras oméga 3 ont-ils un effet bénéfique additif à celui de l'exercice aigu sur la fonction endothéliale au niveau de l'aorte thoracique du rat ? 6èmes journées francophones de nutrition, Nice.

2005 Corporeau C, LeFoll C, Delarue J. Effets des acides gras polyinsaturés à longue chaine n-3 issus d'huile de poisson sur la signalisation de l'insuline chez le rat. Association nationale des professeurs et maîtres de conférence biochimistes des facultés de médecine, Brest.

2003 Sur invitation du Dr. J. Mourot, INRA. "Effets d'un régime riche en acides gras polyinsaturés à longue chaine n-3 sur la signalisation de l'insuline chez le rat". UMR Veau et Porc, Rennes.

2003 Corporeau C, Auffret M. A molecular method for monitoring stress-gene expression in oysters.12th Pollutant Response In Marine Organisms, Tampa, Florida , USA.

2002 Delarue J, Corporeau C. Oméga 3 et modulation de l'inflammation. Symposium Santé Mer Nutrition, Granville.

2000 Sur invitation du Dr. Jacques Dietrich, Ifremer. "Les protéines de stress dans les cellules immunitaires de l'huitre plate *Ostrea edulis*". Laboratoire de Biotechnologies, Brest.

1999 Sur invitation du Dr. Jacek Kubiak, CNRS. "HSP70 est impliquée dans la transcription des chromosomes dans l'ovocyte d'amphibien". Laboratoire de Génétique et Développement, Université Rennes-I.

1998 Sur invitation du Pr. Olivier Bensaude, Ecole Normale Supérieure. "HSP70 contrôle l'ARN polymérase II dans l'ovocyte d'amphibien". Rue d'ULM, Paris.

1998 Sur invitation du Pr. Jean-Antoine Lepesant, Université Paris VI. "HSP70 contrôle spécifiquement l'activité de l'ARN polymérase II au sein de l'ovocyte d'amphibien". Institut Jacques Monod, Paris.