

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

UNITÉ : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC)
UMR 7178 CNRS, Université de Strasbourg

EQUIPE

Intitulé de l'équipe : DSA E16 - Chimie Analytique des Molécules BioActives (CAMBA)
Responsable de l'équipe : Pr. Eric Marchioni
E-mail : eric.marchioni@unistra.fr
Téléphone : 03 68 85 43 26
Site web éventuel : www.iphc.cnrs.fr/-Chimie-Analytique-des-Molecules-BioActives-CAMBA-.html

COMPOSITION DE L'ÉQUIPE

Nombre de chercheurs : 8
Nombre de ITA : 2
Nombre de doctorants : 7
Nombre de post-docs : 1
Autres : 1 CDD

CONCERNANT LA THÈSE

Nom du Directeur de thèse : Dr Christian D. Muller
Mail du Directeur de thèse : cdmuller@unistra.fr,
Téléphone : 06.88.27.57.39
Thèse en co-encadrement OUI
Thèse en co-direction *non*
Thèse en co-tutelle *non*

Nombre de thèses en cours pour le Directeur de thèse : 0

En cas de co-direction, co-encadrement ou co-tutelle :

Nom du co-encadrant : Dr Aurélie URBAIN (en passe d'HDR), aurbain@unistra.fr, 03 68 85 41 80

Université du co-directeur/encadrant : Université de Strasbourg

Nombre de thèses en cours pour le co-directeur/encadrant : 0

THÈSE(S) EN COURS POUR LE DIRECTEUR DE THÈSE

Nombre de thèses en cours : 0

Pour chaque doctorant en cours :

Nom :

Prénom :

Début de la thèse :

Fin prévisionnelle :

DOCTEURS ISSUS DE L'ÉQUIPE (durant les 5 dernières années)

Non Applicable suite à changement d'UMR par le directeur de thèse CDMULLER

Nombre de docteurs issus de l'équipe (max 3) :

Nom du docteur :

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

Prénom du docteur :
Date de soutenance :
Situation actuelle :

idem pour chaque docteurs issus de l'équipe

CONCERNANT LE SUJET PROPOSÉ

Titre : **Étude de la sécrétion cellulaire du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) induite par des cellules végétales d'Apocynaceae cultivées *in vitro*.**

Projet :

Dans le cadre de la recherche de **nouveaux traitements antidiabétiques**, nos travaux visent à découvrir des molécules naturelles qui stimulent la sécrétion de GLP-1, une hormone responsable de la sécrétion d'insuline. Nous avons récemment identifié dans différentes plantes de la famille des Apocynaceae des composés qui induisent cette sécrétion de manière significative. Les difficultés d'accès à ces plantes et leur faible teneur en molécules bioactives nous ont conduits à initier des cultures de cals *in vitro* à partir de ces espèces, les biotechnologies végétales permettant la production de molécules d'intérêt à partir de biomasse cultivée en bioréacteur. Le sujet de thèse proposé a deux objectifs principaux :

- 1) **optimiser les conditions de culture végétale *in vitro*** pour stimuler la production de molécules bioactives tout en conservant une biomasse importante,
- 2) **améliorer le test de sécrétion de GLP-1** en développant une méthode de dosage dans le milieu extracellulaire par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, permettant de s'affranchir de l'utilisation de kits ELISA très onéreux.

Compétences souhaitées :

Cultures cellulaires :

- cultures des cellules animales, cytométrie en flux et en image;
- cultures des cellules végétales.

Expertises qui seront acquises au cours de la formation :

*Au cours de sa thèse, le (la) doctorant(e) recruté(e) sera donc amené(e) à travailler à l'**interface chimie-biologie** en développant les aspects suivants :*

Cultures cellulaires :

- **optimiser les cultures des cellules animales** afin d'améliorer le protocole du test de sécrétion du GLP-1 et étudier la cytotoxicité éventuelle par cytométrie capillaire et en image;
- **optimiser les conditions de cultures des cellules végétales** afin de stimuler la production des composés d'intérêt (élicitation).

Développement de méthodes analytiques :

- **développer et valider une méthode originale de dosage du GLP-1 dans un milieu extracellulaire** par HPLC-MS,

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

- **l'appliquer à la mise en évidence de substances naturelles bioactives** : les extraits issus des cellules végétales seront fractionnés par chromatographie liquide et collectés directement en plaques 96 puits, puis mis en contact avec les cellules STC-1. Le GLP-1 secrété dans le milieu extracellulaire sera dosé par la méthode préalablement validée.

Mot clé (servira pour la consultation des sujets) : (max 40 caractères, espaces compris)

diabète, molécules naturelles, cytométrie, HPLC-MS

PUBLICATIONS MAJEURES DE L'ÉQUIPE RELATIVES AU SUJET AU COURS DES 3 DERNIÈRES ANNÉES. SI NOUVEAU SUJET SANS PUBLICATION, MERCI D'INDIQUER 3 PUBLICATIONS RÉCENTES DU DIRECTEUR DE THESE.

- 1) Tsoukalas, M., C.D. Muller, A. Lobstein, and A. Urbain, (2016) *Pregnane Glycosides from Cynanchum marnierianum Stimulate GLP-1 Secretion in STC-1 Cells*. *Planta Med*, **82**, 992-9.
- 2) Nabergoj, D., S. Vrbek, N. Zidar, T. Tomasic, D. Kikelj, L.P. Masic, and C.D. Muller, (2016) *Synthetic analogues of marine alkaloid clathrodin differently induce phosphatidylserine exposure in monocytic cancer cells then in cancer stem cell lines*. 2040-2503, *Medchemcomm*, **7**: p. 1546-1554.
- 3) Filipovic, N.R., S. Bjelogrljic, G. Portalone, S. Pelliccia, R. Silvestri, O. Klisuric, M. Sencanski, D. Stankovic, T.R. Todorovic, and C.D. Muller, (2016) *Pro-apoptotic and pro-differentiation induction by 8-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbazone and its Co(III) complex in human cancer cell lines*. 2040-2503, *Medchemcomm*, **7**: p. 1604-1616.

CONTRATS DE L'ÉQUIPE

Transgène, Domain Therapeutics, Aerial

SOUSSION D'UN SUJET DE THÈSE – ECOLE DOCTORALE VIE ET SANTÉ

Partie à rédiger en anglais :

TOPIC

Title : (max 190 caractères, espaces compris)

Cellular secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induced by *in vitro* cultured plant cells of Apocynaceae.

Project : (max 3990 caractères espaces compris, pas de caractères spéciaux)

In search for new antidiabetic treatments, our work aims to discover natural molecules that stimulate the secretion of GLP-1, a hormone responsible for insulin secretion. We have recently identified in various plants of the family Apocynaceae compounds that significantly induce this secretion. The difficulties to access to these plants added to their low contain in bioactive molecules led us to initiate *in vitro* callus cultures from these species, a plant biotechnology that will allow a production of molecules of interest extracted from the biomass grown in bioreactor. The proposed thesis has two main objectives:

- 1) to optimize the *in vitro* plant culture conditions to stimulate the production of bioactive molecules while maintaining an important biomass,
- 2) to improve the GLP-1 secretion test: by liquid chromatography coupled with mass spectrometry, we will develop a new generation of test to quantify GLP-1 in the extracellular medium, making it possible to avoid very expensive ELISA kits.

Wished skills :

Cell cultures:

- animal cell cultures, flow and image cytometry;
- plant cell cultures.

Expertises which will be acquired during the training : (max 590 caractères, espaces et sauts de lignes compris)

Cell cultures:

- Optimizing the animal cell cultures in order to improve the protocol of the GLP-1 secretion test and studying cytotoxicity by capillary and image cytometry;

Optimizing the plant cell culture conditions in order to stimulate the production of the compounds of interest (elicitation).

Development of analytical methods:

- Developing and validating an original method for the determination of GLP-1 in an extracellular medium by HPLC-MS,
- Detection of bioactive natural substances: extracts from plant cells will be fractionated by liquid chromatography and collected directly in 96-well plates and then put into contact with STC-1 cells. The GLP-1 secreted in the extracellular medium will be determined by the previously validated method.

Key word :

Diabetes, natural molecules, cytometry, HPLC-MS

Commentaires éventuels pour l'Ecole Doctorale

néant