

Jean-Marie PIOT

64^e Section

Professeur de Biochimie

Laboratoire LIENSs

UMR-CNRS 6250 - UFR Sciences

Université de La Rochelle

17042-La Rochelle



Curriculum Vitae et résumé des activités

-de Recherche

-d'Enseignement

-de Responsabilités Collectives

Janvier 2018

SOMMAIRE

-Introduction.....	3
-Activités de recherche	4
-Responsabilité d'équipe, participation à la recherche	4
-Responsabilités de recherche.....	13
-Activités pédagogiques.....	14
-Responsabilité d'intérêt collectif.....	15
-Liste des publications scientifiques.....	16
-Direction/Codirection de thèses.....	24

PIOT Jean-Marie (64^e Section)

(CURRICULUM VITAE et RESUME DES ACTIVITES)

A-INTRODUCTION:

-ADRESSE: UMR CNRS 7266 LIENSs – UFR Sciences-Université de La Rochelle
Bât. M. CURIE - Avenue M. CREPEAU – 17042 La Rochelle cédex 01
Tel: 05 46 45 86 44 (laboratoire) 06 07 53 32 01 (mobile)
email: jmpiot@univ-lr.fr

-SITUATIONS DEPUIS L'ENTREE DANS L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR: (36 ans d'ancienneté au 1^{er} Octobre 2016) - Section 64 du CNU:

Assistant: de 1980 à 1985 (Université de Lille I - IUT A)

Maître de Conférences: de 1986 à 1992 (Université de Lille I - IUT A)

Professeur: depuis 1993 (création Université de La Rochelle). **Pr. 1^{ere} Cl.** au 01-10-1997, **Pr Cl. Exc. 1^{er} échelon** au 01-09-2007, **Pr Cl. Exc. 2^e échelon** au 01-09-2011. Toutes ces promotions ont été obtenues au niveau national.

-RECHERCHE: Participation à la création de 2 laboratoires de recherche:

-à l'**Université de Lille I (IUT A)** (en 1982) avec le Pr. D. GUILLOCHON. Ce laboratoire (Laboratoire de Technologie des Substances Naturelles) a été classé **Laboratoire d'Accueil** par la DRED en 1983 puis **rattaché à l'URA-CNRS 1442 (Université de Technologie de Compiègne-UTC)**, dirigé par le Pr. D. THOMAS) de 1984 à 1992.

-à l'**Université de La Rochelle (créée en 1993)**, avec le Pr. M.D. LEGOY: Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Bioorganique. Ce laboratoire a été **créé et reconnu JEUNE EQUIPE** en 1994, **UPRES (No 2001)** en 1996, puis **EA (No 3169)** en 1998.

Ce laboratoire a été reconnu par le CNRS en 2004 (FRE CNRS-2766) à l'interface Sciences de la Vie/Sciences Chimiques, puis intégré à l'**UMR CNRS 7266 LIENSs** depuis le 01-01-2008. Cet UMR regroupe 6 équipes dont l'**équipe BCBS (Biotechnologie et Chimie des Bio-ressources pour la Santé)** à laquelle j'appartiens.

-Prime d'Encadrement Doctoral et de Recherche (PEDR), et/ou, Prime d'Excellence Scientifique, 7 fois successives: 1990-1994, 1994-1998, 1998-2002, 2002-2006, 2006-2010, 2010-2014, 2014-2018.

-Publications scientifiques internationales :

-**Total: 93** (89 articles et 4 brevets internationaux).

-**Depuis la création de l'ULR (1993-2017): 71**

- **Facteur d'Impact moyen = 2,34 – h index = 24** (Scopus)

-DIPLOMES :

-**Thèse de Doctorat de 3^e Cycle.** Spécialité **Biochimie**. « Recherche des altérations de la fonction thyroïdienne dans une tumeur murine spontanée ». **Université de Reims (Pr. JACQUEMIN, C.)**, 1979.

-**Thèse de Doctorat d'Etat es Sciences. Spécialité : Sciences Physiques** « Contribution à l'étude de la production et de la résolution d'un hydrolysate d'hémoglobine bovine. Applications. Université de Technologie de Compiègne (Pr. THOMAS, D.), 1989.

-MOBILITES DEPUIS L'ENTREE EN 3^e CYCLE:

-Mobilité Géographique:

1975-1980: Université de REIMS (doctorat de 3^e Cycle - Laboratoire du Pr. C. JACQUEMIN).

1980-1992: Université de LILLE I et Université de COMPIEGNE (doctorat d'Etat en 1989- sous la direction du Pr. D. THOMAS – URA CNRS 1442-UTC).

depuis 1993: Université de LA ROCHELLE (**nommé à la création de cette Université**)

-Mobilité Thématique:

-Université de REIMS: Biochimie et Biologie Moléculaire (Nucléotides cycliques)

-Université de LILLE I et Université de COMPIEGNE: Biotechnologie, Génie Enzymatique.

-Université de LA ROCHELLE: Biochimie des Peptides.

-ENCADREMENT DOCTORAL:

-HDR: 4

-Thèses: 17 (dont 12 depuis 1994 à l'Université de La Rochelle).

-DEA/Masters 2: 16

B-ACTIVITES DE RECHERCHE DEPUIS LA NOMINATION COMME PROFESSEUR:

I-RESPONSABILITE d' EQUIPE et PARTICIPATION à la RECHERCHE:

De 1993 à 2007, au sein du **Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Bio-organique (FRE -CNRS 2766** depuis janvier 2004), j'étais responsable d'une équipe de recherche ("**Biochimie des Peptides, Peptidomique**") composée de 10 à 13 personnes selon les années (5 statutaires: 2 Professeurs, 2 Maîtres de Conférences, 1 ATER, 1 Ingénieur d'Etudes et 1 à 4 étudiants en thèse et/ou DEA selon les années). Cette équipe a développé des travaux concernant l'étude des conditions de génération de peptides par protéolyse enzymatique *in vitro* ou *in vivo*, et, la recherche d'activités biologiques de ces peptides. Depuis Janvier 2008, j'appartiens à la nouvelle UMR LIENSs 7266-CNRS, qui réunit 5 équipes, et, j'ai été élu en Juillet 2010 pour animer les recherches au sein de l'Equipe AMES (Approche Moléculaire Environnement Santé) devenue BCBS en 2017 (Biotechnologie et Chimie des Bioressources pour la Santé). J'ai été chargé de mission en 2011 pour la mise en place d'un Axe Environnement-Santé au sein de l'UMR.

1-thématique « Peptides » :

-Rappel :

Beaucoup de peptides, dont certains biologiquement actifs, sont générés à partir de protéines d'origines diverses. L'objectif de nos travaux a consisté à étudier les

conditions de génération par voie enzymatique de peptides, à partir de protéines agro-alimentaires (lactosérum caprin), marines (protéines de poissons, d'huîtres) ou d'origine physiologiques (hémoglobine humaine ou bovine, par exemple). Les protéases responsables de ces réactions ont été mises en oeuvre ou étudiées dans des environnements particuliers :

-réacteurs enzymatiques pour obtenir *in vitro* des populations de peptides définies, reproductibles, et destinées à des applications particulières (nutrition, cosmétologie...).

-environnement tissulaire ou cellulaire propice à l'activité de protéases qui pourraient permettre la libération de séquences peptidiques parfois déjà identifiées *in vivo* (peptidomique).

-Sources protéiques et conditions d'obtention de peptides :

-Peptides issus d'hydrolyse enzymatique de protéines agroalimentaires et marines :

Tout d'abord il convient de préciser que j'ai obtenu la **responsabilité de la coordination scientifique et administrative d'un Projet Européen** intitulé **VALBIOMAR** (durée 3 ans : 2004-2006) dans le cadre d'Interreg-III B. Ce projet qui réunissait 12 partenaires, a abouti à la création d'un **Réseau Européen de Compétences** pour exploiter par voie Biotechnologique les ressources vivantes marines (entre autres protéiques) pour de nouvelles applications en santé, agro-alimentaire, pharmacie et industries diverses. Par ailleurs nous avons participé en qualité de partenaire, au **Projet Intégré Européen SEAFOODplus** (2004-2007) au sein duquel nous avons développé des tests d'activité peptidique *in-vitro*.

Les activités scientifiques actuellement menées dans cette thématique ont pour but de développer ce réseau atlantique européen de compétences dans le domaine de l'exploitation raisonnée et de la valorisation biotechnologique des ressources de la pêche et de l'aquaculture. VALBIOMAR a permis de renforcer et de soutenir le potentiel technologique de ce secteur spécifique au moyen de partenariats qui fonctionnent comme un réseau transnational de coopération et de transfert technologique. Ce réseau s'adresse aux acteurs de l'Arc Atlantique en les informant des ressources biochimiques résultant de la biodiversité marine de l'Océan atlantique du nord-est. Ainsi, pour la première fois, un réseau composé de laboratoires, de centres techniques et d'organismes de transfert de technologie vers les PME et de diffusion développera des activités à partir de l'Espagne, de la France et du Portugal et du Royaume-Uni dans les domaines de l'extraction, de la purification, de l'identification des activités biologiques (notamment de **peptides**), des **bioprocédés**, de la traçabilité des co-produits marins et du transfert vers les PME.

Par ailleurs, nous poursuivons nos travaux sur le **lactosérum caprin** qui est une source de protéines très peu valorisée et produite dans la Région Poitou-Charentes (en tête au niveau national dans ce secteur). Nous nous intéressons d'une part à sa **protéolyse enzymatique**, soit par une enzyme digestive (la pepsine), ou bien par des enzymes issues de microorganismes, et, d'autre part à des propriétés des protéines qu'il contient en vue d'applications nutritionnelles. Ce travail a été mené dans le cadre de la thèse de Sandrine Didelot (septembre 2002 à décembre 2005) et de Vanessa Hamme (thèse soutenue le 6 juin 2009).

L'**activité** de fractions d'hydrolysats de poissons purifiées par RP-HPLC a été étudiée sur un modèle de contraction de l'iléon de cobaye dans l'objectif d'identifier la présence de ligands des récepteurs aux **opiacés**. Par ailleurs, l'activité anti-hypertensive d'hydrolysats bruts et de fractions purifiées à partir de sardine et de morue a également été évaluée par l'étude de **l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)**. Nous avons démontré que l'activité de l'ACE est fortement inhibée par des fractions peptidiques issues d'hydrolysats de ces poissons et de carapace de crevette. Nous poursuivons actuellement ces travaux dans le but de caractériser des peptides bioactifs responsables de ces activités.

Les premiers travaux réalisés concernant le lactosérum caprin nous ont permis de démontrer que l'alpha-lactorphine constitue un substrat et un inhibiteur de l'ACE et que deux peptides issus de l'hydrolyse de l'alpha-lactorphine par l'ACE possèdent eux-même une activité inhibitrice de l'ACE. Nous avons aussi montré que l'alpha-lactorphine présente une faible affinité pour les récepteurs opiacés de type μ , exprimés au niveau des membranes de cerveau de rat et au niveau de l'iléon de cobaye. Par ailleurs, nous poursuivons l'étude des propriétés fonctionnelles de gels à base de lactosérum, en évaluant l'influence de la concentration en protéine, du pH, et de la teneur en lactose sur les propriétés de gélification. Nos études portent également sur la synthèse de gels alimentaires par chauffage sous micro-ondes.

-Protéolyse dans des environnements cellulaires:

En ce qui concerne cet axe de notre travail, la source protéique étudiée est **l'hémoglobine humaine** (l'hémoglobine bovine qui est très voisine constitue un excellent modèle d'étude). Les nombreux travaux réalisés sur l'hydrolyse de cette protéine (aussi bien en réacteur enzymatique qu'en présence de macrophages) nous ont permis de démontrer que la protéolyse par des enzymes comme la pepsine ou la cathepsine D pouvait conduire à la libération de peptides bioactifs: les **hémorphines**, qui ont par ailleurs déjà été retrouvés *in vivo*. Le but de notre travail a consisté donc à la fois à s'intéresser aux **conditions métaboliques de génération de ces peptides** (physiopathologiques en particulier), à leur

détection (en particulier dans les fluides biologiques), et, à leurs propriétés biologiques. Dès 1998 une collaboration de recherche avec l'Unité INSERM 489 (Pr Ronco, Hôpital Tenon, Paris) et en particulier l'équipe du Pr. Ardaillou a permis de montrer des relations entre les **hémorphines et le système rénine-angiotensine** (plus précisément l'angiotensine IV), ceci a donné lieu à une publication commune.

Nos travaux ont permis de mettre en évidence que l'angiotensine IV, un fragment issu de l'hydrolyse séquentielle de l'angiotensine II, est un rétroinhibiteur de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine IV était jusqu'alors considérée comme un simple fragment d'hydrolyse séquentielle du principal peptide actif du système rénine-angiotensine, l'angiotensine II, sans fonction biologique clairement établie.

Les études de cinétique d'inhibition que nous avons menées ont révélé que l'AngIV se comporte comme un inhibiteur compétitif pur de l'ACE. De plus, nous avons montré que plusieurs hémorphines, et en particulier la LVVH-7, inhibent l'activité de l'ACE et agissent en synergie avec l'angiotensine IV pour réguler l'activité du SRA. Ces travaux démontrent l'existence de régulations croisées entre le SRA et le système hémoglobine-hémorphines. Nous poursuivrons ces recherches qui suggèrent un **effet possible de ces peptides sur la régulation de la pression artérielle**.

D'autre part nous avons intégré le **groupe thématique "Protéolyse Cellulaire"** de la Société Française de Biochimie et Biologie Cellulaire (SFBBM), et, nous étudions plus précisément les conditions de génération (par exemple physiopathologiques) des hémorphines. Depuis longtemps, de nombreux travaux tentent d'élucider les mécanismes par lesquels les protéases peuvent être impliquées dans le développement de certains cancers. Les différents auteurs s'interrogent et s'opposent : leur opposition résulte du fait que les outils expérimentaux utilisés sont différents. En effet, la quantification des protéases dans les tissus est souvent difficile et peu discriminante.

Il s'avère qu'aujourd'hui, dans le cas de cancers, du sein notamment, de nouveaux facteurs de pronostic apparaissent parmi lesquels une protéine, précurseur d'une endoprotéase lysosomale, la cathepsine D (cath-D). Il s'agit d'une aspartyl protéase lysosomale ubiquitaire dont la principale fonction est de dégrader les protéines dans les lysosomes. La cath-D est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif de 52kDa, qui au cours de son transit lysosomal et sous l'acidification du pH, se transforme en une forme intermédiaire de 48kDa et deux formes matures de 34 et 14kDa. Son mode d'action est assez large puisqu'un certain nombre de molécules en sont substrats, en particulier l'hémoglobine, et des peptides

possédant au moins 5 résidus d'acides aminés. La cath-D, dans les lignées cellulaires du sein, est sur-exprimée et hypersécrétée. En clinique, la cath-D est un marqueur pronostic indépendant associé à un risque élevé de développer des métastases. In vitro, la cath-D stimule la prolifération cellulaire de lignées cancéreuses mammaires (MCF-7, ZR75, MDA-MB231).

Certains de nos résultats nous font suggérer que les **hémorphines**, peptides issus de l'hydrolyse de l'hémoglobine, **pourraient constituer des marqueurs biochimiques précoces de l'activité de ce type de protéases, et, plus en amont, des marqueurs de pathologies où l'action de ces protéases est suspectée.** Utiliser ces molécules originales nous semble particulièrement intéressant pour détecter finement l'activité de certaines protéases impliquées dans des pathologies telles que le cancer. Ainsi, pour mener à bien ce projet, nous avons accueilli Mlle Marie Cohen, étudiante en thèse (jusqu'à fin 2003) dont les travaux ont été entièrement consacrés à la mise au point de ce nouveau test pronostic et qui ont reçu un soutien financier (bourse de thèse) de la Région Poitou-Charentes et de la **Ligue contre le Cancer** de Charente-Maritime.

Actuellement le test le plus largement répandu utilise des anticorps monoclonaux de souris M1G8 reconnaissant les trois formes de la cath-D. Les résultats obtenus avec cette technique montrent des difficultés d'interprétations. Parce qu'il existe aujourd'hui un panel de méthodes différentes pour mesurer la cath-D, **l'optimisation d'une méthode qui ne mesurerait qu'un seul paramètre, reflet de l'activité de la cath-D,** pourrait aider à l'avancée des connaissances. Nous avons ainsi **développé un test immunoenzymatique** en double sandwich permettant de discriminer une seule forme de l'enzyme, sa forme active. Dans notre travail, les hémorphines ont été utilisées comme marqueurs précoces de l'activité de la cath-D.

Le test ELISA mis au point au laboratoire pour le dosage des hémorphines nous a permis de nous affranchir de la radioactivité et d'établir une corrélation entre la quantité d'hémorphines libérées et l'activité de la cath-D. Nos travaux ont permis de démontrer que la concentration en hémorphines de type 7 était significativement plus faible dans le sérum de patientes atteintes de cancer du sein que dans le sérum de patientes contrôles. Cette diminution du niveau d'hémorphines H7 semble liée à la sur-expression de la cathepsine B, qui hydrolyserait les hémorphines libérées sous l'action de la cath D. Dans la mesure où la concentration en hémorphines de type 7 constitue un facteur indépendant de l'âge de la patiente, ou de l'évolution d'autres marqueurs tumoraux tels que CA15-3, ce paramètre pourrait être utilisé

comme un marqueur indépendant permettant le diagnostic et le suivi de l'évolution du cancer du sein.

Dans ce contexte, nous avons initié une nouvelle étude dont l'objectif est de rechercher **une corrélation entre l'évolution des taux sériques d'hémorphines (et donc reflet de l'activité de la cath-D) et les facteurs histologiques classiques du pronostic.**

Notre objectif actuel, en relation avec un groupe de cancérologues, serait d'établir des corrélations entre les taux sériques d'hémorphines et les quatre facteurs histologiques classiques suivants :

- l'envahissement ganglionnaire axillaire
- le grade histologique
- la taille tumorale histologique
- les récepteurs hormonaux.

L'un des buts de cette étude est de pouvoir corrélérer positivement ou non les taux d'hémorphines sériques à la taille de la tumeur primitive, à son extension ganglionnaire et au nombre de ganglions atteints.

L'autre but est de pouvoir apprécier la valeur pré-thérapeutique du taux sériques d'hémorphines et donc d'envisager le suivi pré-thérapeutique du patient par simple prise de sang et mesure du taux d'hémorphines. Il est évident que ce simple dosage ne serait pas suffisant pour le suivi du patient, mais il pourrait aider au choix thérapeutique et donner une indication sur l'état de santé du patient cancéreux. Il faudrait pouvoir considérer ce nouveau dosage comme un signal d'alarme pouvant suggérer le développement ou la progression d'une tumeur existante devant conduire à réaliser les examens paracliniques adaptés.

Par ailleurs, et de façon fortuite au départ, comme cela se produit souvent en recherche, nous avons pu mettre en évidence que le **taux d'hémorphines était réduit par rapport à la normale chez des patients diabétiques.**

La capacité de la cath D à libérer des hémorphines-7 à partir d'hémoglobine glycosylée a donc été évaluée, à l'aide d'un modèle d'hémoglobine bovine glycosylée *in vitro*. Le profil d'hémorphines libérées par l'action de la cath D sur cette hémoglobine a été suivi par des techniques de dosage en HPLC en phase inverse, et comparé à celui obtenu à partir d'hémoglobine bovine non glycosylée. Parallèlement, le taux sérique d'hémorphines de type 7 a été comparé entre des patients diabétiques et de patients contrôle, à l'aide du dosage immunoenzymatique précédemment développé. Nos travaux montrent que la libération de LVV-Hémorphine-7 et de VV-Hémorphin-7 est réduite de 3 à 5 fois lorsque l'hémoglobine

servant de substrat est glycosylée. De plus, les taux d'hémorphines de type 7 sont significativement plus faibles dans le sérum de patients diabétiques que dans le sérum de patients contrôles. Par conséquent, la biogénèse d'hémorphines de type 7 apparaît fortement réduite lorsque l'hémoglobine est glyquée, ce qui indique que **la glycation réduit l'hydrolyse de l'hémoglobine par la cathepsine D**. Etant donné les nombreuses activités biologiques attribuées aux hémorphines *in vivo* (dont des activités anti-hypertensives et opiacées), il est probable que la réduction du taux sérique d'hémorphines participe à l'hyperalgésie observée chez les patients diabétiques en réponse à des stimuli nociceptifs.

Ce résultat a été publié dans un journal international de haut niveau dans ce domaine, et, des travaux complémentaires seront entrepris dans le cadre d'un contrat de recherche avec l'équipe du Professeur Vialettes (CHU Marseille).

Enfin, un **travail d'enzymologie plus fondamental** pour mieux comprendre le **métabolisme des hémorphines au niveau cellulaire**, en particulier en présence de prolyl endopeptidase et de dipeptidyl peptidase IV (DPPIV), a été réalisé. Nous avons démontré que l'hémorphine 7 constitue un substrat de la DPPIV et que la séquence de l'extrémité *N*-terminale des hémorphines de type 7 conditionne leur interaction avec cette enzyme. Par ailleurs, nous avons pu démontrer que les hémorphines de type 7 agissent en tant qu'inhibiteurs compétitifs sélectifs de cette enzyme.

Par ailleurs des travaux ont été développés, en collaboration avec l'Hôpital Bichat (équipe du Professeur. Michel) pour étudier la biogénèse (par protéolyse), le métabolisme, et l'utilisation des **hémorphines comme marqueurs d'athérosclérose**.

Tous ces travaux ont fait en partie l'objet du sujet de la thèse de L. Murillo (Thèse de fin 2004 à fin 2007) puis de celle de D. Féron (Thèse en cours, soutenance prévue début 2010).

2-Thématiques de recherche en cancérologie :

2-1 Jusque fin 2010, j'ai été associé à L. PICOT, et V.THIERY pour l'extraction, la purification, la caractérisation et la re-synthèse de **Pigments issus de microalgues marines pour le traitement photodynamique des cancers**. Ce projet s'inscrit dans la thématique « valorisation des produits de la mer en cancérologie » développée au laboratoire. L'objectif du projet est d'identifier à partir de microalgues marines de nouveaux pigments utilisables en photochimiothérapie des cancers. La photothérapie dynamique des tumeurs (PDT) est une méthode innovante de traitement des cancers basée sur la rétention d'un médicament (photosensibilisant) par les cellules ou tissus tumoraux. Ces photosensibilisants généralement

non toxiques qui sont plus ou moins retenus sélectivement par les tissus malins deviennent toxiques après absorption lumineuse à une longueur d'onde adaptée. Des radicaux hydroxyles ou l'oxygène singulet produits induisent des oxydations et la mort des tissus tumoraux ayant capté le sensibilisant et ayant été irradiés. La destruction est sélective du tissu tumoral et associée à des effets secondaires très modérés en comparaison d'autres traitements disponibles. L'approche développée consiste à cultiver des microalgues marines en photobioréacteur, extraire, purifier, caractériser et synthétiser les pigments afin d'évaluer leur photosensibilité *in vitro* et *in vivo*. Notre objectif est un développement clinique rapide de ces molécules et à ce titre, les essais pré-cliniques sont réalisables avec des partenaires de projet, acteurs du cancéropôle grand Ouest. Cette thématique est substantiellement **soutenue par la Ligue contre le Cancer** (Comité de la Charente Maritime) à la fois par des crédits de fonctionnement, et aussi, par le financement d'une Bourse de Thèse (V. PASQUET) qui se déroule au sein de notre laboratoire durant 3 années.

2-2 Parallèlement, jusque maintenant je participe avec I. FRUITIER-ARNAUDIN, T. MAUGARD, N. BRIDIAU à des recherches sur le **Microenvironnement des cellules tumorales**. Ce microenvironnement constitue un réservoir de signaux qui modulent le fonctionnement des cellules et régulent la progression tumorale. Parmi les multiples composants de la matrice péricellulaire, les protéines matricielles (collagènes notamment) et les protéines plasmatiques (hémoglobine notamment) recrutées dans les zones tumorales jouent un rôle central via de modules qui peuvent être cryptiques (enfouis dans les protéines). Leur exposition permet des interactions avec des récepteurs membranaires qui activent ou inhibent des voies de signalisation impliquées dans la balance prolifération/apoptose, la migration, l'adhésion et la différenciation des cellules. Ce processus est la conséquence de changement de conformation de la molécule parente, en particulier via des protéases (enzymes) qui les clivent en fragments polypeptidiques. L'interaction de ces modules bioactifs avec l'environnement péricellulaire, en particulier les glycosaminoglycanes (GAGs) qui sont capables de les immobiliser et/ou de les présenter à leurs récepteurs constitue un deuxième niveau de régulation de leur biodisponibilité. Décrire ces mécanismes qui surviennent au cours du remodelage de la matrice péricellulaire associé à la progression tumorale permet (i) de mieux comprendre le rôle du microenvironnement dans le développement des tumeurs ; (ii) d'identifier des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques potentielles, plus spécifiques et moins toxiques que les traitements conventionnels. Le programme vise à identifier des modules bioactifs qui régulent le comportement des cellules

tumorales (prolifération/apoptose) et des cellules endothéliales (angiogénèse), tout d'abord en utilisant le collagène 18 et l'hémoglobine comme paradigmes (modèles), puis en recherchant des polypeptides bioactifs nouveaux, les protéases impliquées dans le clivage des molécules parentes et le rôle des interactions avec les GAGs dans leur biodisponibilité. Cette thématique de recherche s'est inscrite dans un projet nommé **MATRIGO**, qui a associé notre équipe avec des équipes de recherche de Rennes, Tours et Orléans. Ce projet est reconnu et soutenu (depuis novembre 2007) par l'**INSTITUT NATIONAL du CANCER** (INCa de 2007 à 2010) puis dans le cadre du **Cancéropôle Grand-Ouest, et par la Ligue contre le Cancer** (depuis 2007)

3-depuis 2011, et, l'expertise favorable de notre UMR 7266 (expertise « A » par l'AERES), je participe aux projets suivants :

-Mécanismes d'Actions d'Hydrolases et Dysfonctionnements :

Les hydrolases dans la cellule *in vivo*, se trouvent dans un environnement très hétérogène et particulier qui diffère considérablement de celui des solutions homogènes dans lesquelles sont effectuées les études conventionnelles *in vitro*. La cellule est un milieu structuré et les réactions enzymatiques s'effectuent soit dans des compartiments bien déterminés séparés les uns des autres par des membranes, soit dans le cytosol, soit au niveau des membranes lorsque les enzymes leur sont directement associés, soit encore dans le milieu extracellulaire quand les enzymes sont sécrétés. Cet environnement hétérogène peut donc être considéré comme un milieu «non conventionnel structuré» pour les enzymes, dont l'influence sur le mécanisme d'action de ces hydrolases ne peut être ignorée. Dans ce cadre, la compréhension fondamentale de l'effet du milieu cellulaire réactionnel sur l'expression et le comportement d'hydrolases revêt une importance particulière pour son incidence sur le développement de processus pathologiques cellulaires et/ou extra-cellulaires.

Projet Scientifique LIENSs 2012- 2015

-Compréhension du mécanisme de fonctionnement d'hydrolases humaines dans des environnements cellulaires hétérogènes complexes.

Le fonctionnement d'exopeptidases et d'endopeptidases, par exemple celui des cathepsines et des métalloprotéases (collagénases, enzyme de conversion de l'angiotensine) sera étudié, dans le contexte particulier des cancers et du syndrome métabolique. Ces environnements pathologiques seront biochimiquement reconstitués et l'impact des contraintes imposées par ce milieu sur les niveaux d'expression et de fonctionnement des hydrolases sera évalué. Une cartographie de leurs substrats ainsi que la caractérisation structurale des oligopeptides générés seront réalisées. Les produits issus de leur activité seront testés dans l'action 2 pour leur impact sur la prolifération cellulaire et le métabolisme énergétique (captation du glucose, lipolyse et lipogénèse). Cette approche envisagée pour l'étude du fonctionnement de peptidases sera également appliquée à **l'étude du fonctionnement d'endoglycosidases telles que l'héparanase, au sein d'environnements cellulaires tumoraux.**

Résultats attendus :

-Identification dans les microenvironnements pathologiques des facteurs biochimiques modulant l'expression/sécrétion d'hydrolases.

-Compréhension du mode d'action d'hydrolases (sélectivité et spécificité) dans ces environnements cellulaires hétérogènes complexes.

-Cartographie des substrats des hydrolases.

-Identification de la structure des produits issus de l'activité des hydrolases.

- Ces dernières années **développement de nanobiooutils** de ciblage, de diagnostic et de traitement, et **recherche d'une nouvelle stratégie anti-angiogénique** basée sur l'inhibition de l'héparanase, grâce à des polysaccharides sulfatés (Thèses d'O. Achour et de N. Poupard)

3-Encadrement Doctoral depuis 2006 – co-encadrement de **6 doctorants** :

1-**MURILLO Laurence** (soutenue le 07 décembre 2007) : Contribution à l'étude d'un environnement physiologique favorable à la biogénèse de peptides hémorphiniques. Application au système nerveux central. (**Publications No : 63 et 67**).

2-**HAMME Vanessa** (soutenue le 6 juillet 2009) : Cryptides issus du lactosérum par *L.rhamnosus* et *K. marxianus* lutte contre le syndrome métabolique (**Publications No : 70, 72 et 75**)

3-**FERON Delphine** (soutenue le 11 Avril 2010) : Hémorphines, diabète et athérosclérose (**Publications No : 69, 73 et 74**)

4-**PASQUIER Virginie** (soutenue le 20 janvier 2011) : Extraction de pigments de microalgues marines pour la photothérapie des cancers. (**Publications No : 77 et 78**)

5-**ACHOUR Oussama** (soutenue le 07 juillet 2014) Titre: Aide au ciblage du microenvironnement tumoral par le développement d'un nano-système de détection et de traitement de tumeurs avec inhibition ciblée de l'héparanase (**Publications No : 80, 81, 84, 85**)

6-**POUPARD Nicolas** (soutenue le 30 juin 2017). Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. (**Publications No : 86, 88**)

II-Principales responsabilités de Contrats de recherche:

-**2004-2007** : **RESPONSABLE et COORDONNATEUR Scientifique d'un PROJET EUROPEEN (VALBIOMAR)** dans le cadre d'Interreg III-B « Espace Atlantique », regroupant 12 Partenaires (quatre pays différents)

-**2004-2008** : **Partenaire d'un Projet Intégré EUROPEEN (SEAFODplus)** regroupant plus de 70 équipes européennes.

-**2009-2012** : **Partenaire d'un Projet EUROPEEN (BIOTECMAR)** dans le cadre d'Interreg IV-B « Espace Atlantique », regroupant 12 Partenaires (quatre pays différents).

-Autres Contrats :

-**depuis 2005** : Participation à la création d'un **GDR-SEAPRO** regroupant l'IFREMER et l'Université de Nantes, l'Université de Bretagne Occidentale, le Museum National d' Histoire Naturelle, l'Université de Bretagne Sud et l'Université de la Rochelle (thème:"**Valorisations biotechnologiques des produits de la mer**").

-**depuis 2006** : Soutien (financier et thèse) de la **Ligue contre le Cancer** et intégration au **Cancéropôle Grand Ouest** sur les thèmes : Utilisation potentielle des hémorphines comme marqueurs précoces de tumeurs, Tests cellulaires de molécules anticancéreuses, et, Valorisation de pigments de microalgues en photochimiothérapie.

-**2002 - 2006** : Participation à un **Programme d'Actions Intégrées Jules Verne franco-islandais** portant sur la valorisation de protéines marines.

-2005 - 2010 : Membre d'un **Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)** avec le CHU Timone de Marseille (Pr. VIALETTE-Diabétologue) sur le thème : Hémorphines et Diabète.

.-2008 - 2010 : Membre du projet **MATRIGO** soutenu par l'INCa (Institut National du Cancer) dans le cadre du **Cancéropôle Grand-Ouest**.

C-ACTIVITES PEDAGOGIQUES:

Dès 1993 (nomination comme Professeur), j'ai participé à la création complète du Département de Biotechnologies et des programmes d'enseignement de la Biochimie à l'Université de La Rochelle (Université créée à cette date). J'assure la direction du Département depuis 1998 (Gestion des services de 20 enseignants-chercheurs et 3 BIATSS).

-Ce Département participe, actuellement, dans le cadre du LMD :

-à une Licence Biologie-Biochimie qui se décline selon deux parcours en L3 :

-un parcours Biochimie

-un parcours Biotechnologies

-à un Master spécialité: Génie Biotechnologique qui se décline selon deux parcours :

-un parcours Biochimie

-un parcours Biotechnologies et Management en Agro-industries (BMA)

-Par ailleurs, le Département de Biotechnologie gère et organise :

-deux Licences Professionnelles (Conduite de Projet en Agroalimentaire et Biotechnologie du Lait)

-une spécialité de Master: Management de projet (M2)

-Depuis mai 2012, je suis responsable du Cursus Master en Ingénierie Génie Biotechnologique (réseau FIGURE) validé nationalement.

Détail de mes enseignements :

-Cours : **Découverte des Biotechnologies (3h)** en 1ere Année de Licence : présentation générale des Biotechnologies et de leurs domaines d'application (Agro-Alimentaire, Santé, Environnement....)

-Cours : **Biochimie Nutritionnelle et Métabolique (40h)** (L3 Biologie-Biochimie) : Biochimie de la Nutrition ; Besoins caloriques ; Catégories de Nutriments ; Apports et Métabolisme des Nutriments ; Effets sur la Santé des Déséquilibres Alimentaires

-Cours de **Chromatographie Liquide des Protéines et Peptides (24h)** en L3 Biologie-Biochimie : Différents types de chromatographies ; Gel Perméation ; Echange d'Ions ; Phase Inverse ; Affinité ; Interaction Hydrophobe ; Ingénierie de Protéines et leur Purification

-Cours d'**Equilibre et Risques Alimentaires (60h)** en M2-BMA : Les Grands Equilibres Alimentaires ; les Catégories d'Aliments ; Les Risques Alimentaires (Pesticides, HAP, Métaux Lourds, Phycotoxines, Ionisation, Additifs Alimentaires, Allergies...)

-Responsable des stages (3h eq TD/stage encadré) en M 2-BMA : organisation de tous les stages (durée de 6 mois), de leur suivi, et de leur soutenance (25 à 30 étudiants par an). Encadrement personnel de 5 à 6 stages.

Ma charge annuelle d'enseignement de 192h équivalent TD a toujours été intégralement accomplie en accord avec les règles de la PEDR.

D-TACHES D'INTERET COLLECTIF :

-Locales :

- Elu à la Commission de la Recherche** de l'Université de La Rochelle (2016-2019)
- Membre du Conseil d'Administration** de l'Université de La Rochelle, **élu à 4 reprises** (de 1998 à 2002, de 2002 à 2006, de 2006 à 2008, de 2008 à 2012).
- Responsable d'une Equipe de Recherche** « Biochimie des Peptides, Peptidomique » au sein du Laboratoire de Génie Protéique et Cellulaire puis du Laboratoire de Biotechnologie et Chimie Bioorganique (FRE CNRS 2766), de 1993 à 2007.
- Directeur du Département de Biotechnologies** de l'Université de La Rochelle (élu de 1998 à 2015).
- Directeur de l'Equipe de Formation Sciences Pour l'Ingénieur** (qui regroupe 5 Masters) de 2008 à 2012.
- Directeur de l'Equipe de Formation en Sciences de la Vie** (qui regroupait 2 Licences) de l'Université de La Rochelle, dans le cadre du LMD (2004 à 2008).
- Responsable du CMI Génie Biotechnologique** depuis mai 2012.
- Président de la CSE** (Sections 32, 64, 65) de l'Université de La Rochelle (1995-1998, 1998-2001, 2001-2004 et 2005-2008)
- Président de la Commission de Discipline pour les Etudiants** de l'Université de La Rochelle (de 1998 à 2002, de 2002 à 2006, de 2006 à 2008 de 2008 à 2012).
- Président du Comité Départemental du Sport Universitaire** depuis 2002.
- Président du Comité départemental de la Ligue contre le Cancer** de Charente-Maritime depuis mai 2012.
- Membre du Conseil Scientifique Ligue contre le Cancer du Grand-Ouest** depuis 2005 .
- Représentant de l'Université de La Rochelle au Conseil d'Administration du CRITT** Agro-Alimentaire Poitou-Charentes depuis 2009.

-Nationales

- Membre élu du CNU en 64^e Section, Collège A (6 fois successives** : 1996-1999, 2000-2003, 2004-2007, 2008-2011 et 2014-2015, 2016-2019). **Le total des expertises (Qualifications et Promotions de Professeurs et Maîtres de Conférences) que je réalise depuis 1996 concerne environ 75 à 85 dossiers par an.**
- Membre élu du Conseil d'Administration de la SFBBM** (Société française de Biochimie et de Biologie Moléculaire) de 2003 à 2006.
- Membre de la Commission IFREMER** "Chimie, Biologie, Biotechnologie" de 1998 à 2003.
- Participation en qualité de "referee"** pour: *FEBS Letters, Peptides, Journal of Neurochemistry, Biotechnology Letters, Life Sciences, Regulatory Peptides, Process Biochemistry*....
- Expert auprès de la Mission Scientifique Technique et Pédagogique du Ministère de l'Education (DSPT 10)** de 2003 à 2007.
- Expert auprès de l'AERES pour les Laboratoires de Recherche (au titre du CNU)** depuis 2008.
- Représentant de l'Université de La Rochelle au Cancéropôle Grand-Ouest** depuis 2009.

-Internationales

- Expert auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour des Projets de Recherche Internationaux (DGRI)** depuis 2009
- Expert auprès du Ministère Canadien de la Recherche (Fonds Québécois de la Recherche)** depuis 2009.

PIOT J.M. –Section 64

Publications de Rang A (selon l'AERES) : 89 (85 Articles et 4 Brevets)

1-CHAMPION, S. ; PIOT, J.M. et JACQUEMIN, C. Comparative study of cholinergic control of cyclic nucleotides levels in pig and dog thyroid. (1979) *Biochimie* 61, 1, 121-126.

2-PIOT, J.M. et JACQUEMIN, C. Lack of adenylate and guanylate cyclases responsiveness to hormones in a spontaneous murine thyroid tumor; (1980) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 95, 1, 357-366.

3-PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D. et THOMAS, D. Preparation of decolorized peptides from slaughter-house blood; (1986) *Mircen J.* (devenu *World J. Microb. Biot.*) 2, 359-364.

4-PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D. et THOMAS, D. Size exclusion and high performance liquid chromatography separation of peptides from peptic hemoglobin hydrolysates obtained by ultrafiltration. (1988) *Chromatographia* 25, 4, 307-312.

5-PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D.; LECONTE, D. et THOMAS, D. Application of ultrafiltration to the preparation of defined hydrolysates of bovine hemoglobin. (1988) *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 42, 2, 147-156.

6-DIVE, D.; PIOT, J.M.; SANNIER, F.; GUILLOCHON, D.; CHARET, P. et LUTRAT, S. Use of hemoglobin enzymic hydrolysate prepared on a pilot-plant scale as a nitrogen source for the cultivation of three species of Tetrahymena. (1989) *Enz. Microb. Technol.* 11, 3, 165-169.

7-PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D.; ZHAO, Q.; LEROY, Y.; RICART, G.; FOURNET, B. et THOMAS, D. LC-MS of enzymatic peptic-hemoglobin hydrolysate produced at the pilot-plant level. (1989) *Chromatographia* 27, 3/4, 128-134.

8-PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D.; ZHAO, Q.; RICART, G.; FOURNET, B. et THOMAS, D. Identification of peptides from a peptic hemoglobin hydrolysate produced at pilot-plant scale by high performance liquid chromatography and mass spectrometry. (1989) *J. Chromatogr.* 481, 221-231.

9-DOCO, T.; PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D.; CARCANO, D.; RAMOS, P.; LOONES, A. et FOURNET, B. Preparation of polysaccharide from *Streptococcus thermophilus* by an enzymatic ultrafiltration reactor. (1989) *Biotechnol. Tech.* 3, 6, 393-396.

10-LEKE, L.; PIOT, J.M.; CANARELLI, J.P.; RICARD, Y.; POSTEL, J.P.; KRIM, G.; GUILLOCHON, D. et RISBOURG, B. Comparative absorption of two protein hydrolysates (bovine haemoglobin and casein) in the intestine of the conscious pig. (1990) *Nutr. Clin. Métabol.* 4, 223-229.

11-CHEVALIER, A.; GUILLOCHON, D.; NEDJAR, N.; PIOT, J.M.; VIJAYALAKSHMI, M.W. Effect of glutaraldehyde on hemoglobin. Evidence for a modification of the iron environment based on EPR and Mossbauer spectroscopies. (1990) *Biochem. Cell Biol.* 68, 813-818.

12-PIOT, J.M.; ZHAO, Q.; GUILLOCHON, D.; DHULSTER, P.; RICART, G. and THOMAS, D. Semi-preparative purification and characterization of peptides from a complex hemoglobin hydrolysate by HPLC and mass spectrometry. (1990) *Chromatographia* 30, 3/4, 205-210.

13-NEDJAR, N.; GUILLOCHON, D.; PIOT, J.M. and THOMAS, D. Stabilizing effect of organic solvents on oxyhemoglobin. (1991) *Biotechnol. Appl. Biochem.* 13, 303-314.

14-LEMIEUX, L.; PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D. et AMIOT, J. Study of the efficiency of a mobile phase used in size-exclusion HPLC for the separation of peptides from a casein hydrolysate phosphorylated according to their hydrodynamic volume. (1991) *Chromatographia* 32, 11/12, 499-504.

15-PIOT, J.M.; ZHAO, Q.; GUILLOCHON, D.; RICART, G. et THOMAS, D. Isolation and characterization of a bradykinin potentiating peptide from a peptic hemoglobin hydrolysate. (1992) *FEBS Lett.* 299, 1, 75-79.

16-PIOT, J.M.; ZHAO, Q.; GUILLOCHON, D.; RICART, G. et THOMAS, D. Chemical characterization and opioid activity of peptides isolated from a bovine hemoglobin peptic hydrolysate (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189, 1, 101-110.

17-SANNIER, F.; PIOT, J.M.; GUILLOCHON, D.; DHULSTER, P. et THOMAS, D. Continuous hydrolysis of bovine hemoglobin by immobilized pepsin on two types of support (1993) *Biotechnol. Tech.* 7, 1, 10-15.

18-NEDJAR, N.; CASTELLANO, A.; PIOT; J.M. et GUILLOCHON, D. Stabilizing effect of hydro-alcoholics solvents on human oxyhemoglobin. (1993) *Biotechnol. Appl. Biochem.* 18, 1, 25-36.

19-CEMPEL, N.; PIOT, J.M. et GUILLOCHON, D. Preparation of photodynamic hydrolysates from bovine hemoglobin. (1994) *J. Agric. Food Chem.* 42, 9, 2059-2063.

20-CEMPEL, N.; PIOT, J.M.; AUBRY; J.M.; PATRICE, T.; FOULTIER, M.T. et GUILLOCHON, D. Photophysical and photobiological activities of hydrophobic porphyrinic fraction derived from hemoglobin. (1994) *J. Photochem. Photobiol. B* 26, 141-146.

21-SANNIER, F.; PIOT, J.M.; DHULSTER, P. et GUILLOCHON, D. Stability of a mineral membrane ultrafiltration reactor for peptic hydrolysis of hemoglobin. (1994) *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 61, 43-47.

22-ZHAO, Q.; SANNIER, F.; GUILLOCHON, D. et PIOT, J.M. Inhibition and inhibition kinetics of angiotensin converting enzyme activity by hemorphins, isolated from a peptic bovine hemoglobin hydrolysate. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 204, 1, 216-223.

23-ZHAO, Q.; SANNIER, F.; RICART, G. et PIOT J.M. A rapid detection and identification of hemorphins released from bovine hemoglobin enzymatic hydrolysis by use of HPLC coupled with photodiode array detector. (1995) *J. Liq. Chromatogr.* 18, 1, 93-103.

- 24-GARREAU, I.; ZHAO, Q.; PEJOAN, C.; CUPO, A. et **PIOT, J.M.** Hemorphin-7 and LVV-Hemorphin-7 released during in vitro peptic hemoglobin hydrolysis are morphinomimetic peptides. (1995) *Neuropeptides* 28, 4, 243-250.
- 25-ZHAO, Q.; SANNIER, F.; GARREAU, I. et **PIOT, J.M.** Identification of Hemorphins from bovine enzymatic hemoglobin hydrolysate. Application of UV second derivative spectroscopy. (1995) *J. Liq. Chromatogr.* 18, 6, 1077-1092.
- 26-LECOEUR, C.; ZHAO, Q.; GARREAU, I.; SANNIER, F.; MAURICE, M.; DURAND, P. et **PIOT J.M.** Analytical peptide mapping of a complex yellowfin tuna myoglobin peptic hydrolysate by high performance liquid chromatography. (1995) *J. Liq. Chromatogr.* 18, 12, 2353-2371.
- 27-CEMPEL, N.; AUBRY, J.M.; **PIOT, J.M.** et GUILLOCHON, D. Isolation from bovine haemoglobin of a peptide as potential hydrophobic carrier. (1995) *Biotechnol. Appl. Biochem.* 21, 3, 287-294.
- 28-DAGOUASSAT, N.; GARREAU, I.; ZHAO, Q.; SANNIER, F. et **PIOT, J.M.** Kinetic of in-vitro generation of some hemorphins: early release of LVV-Hemorphin-7 precursor of VV-Hemorphin-7. (1996) *Neuropeptides* 30, 1, 1-5.
- 29-ZHAO, Q.; SANNIER, F.; GARREAU, I.; LECOEUR, C. et **PIOT, J.M.** Reversed phase HPLC and on line photodiode array detection for rapid, non destructive and quantitative determination of aromatic amino acids in peptides. Application of secondary derivative spectra to the quantification of hemorphins. (1996) *J. Chromatogr. A* 723, 1, 35-41.
- 30-ZHAO, Q.; LECOEUR, C.; SANNIER, F.; GARREAU, I. et **PIOT, J.M.** Quantitative determination of aromatic amino acids at protein surface by size exclusion HPLC coupled with second order derivative spectroscopy. (1996) *J. Liq. Chromatogr.* 19, 10, 1551-1566.
- 31-DAGOUASSAT, N.; GARREAU, I.; ZHAO, Q.; SANNIER, F. et **PIOT, J.M.** Generation of VV-Hemorphin from bovin hemoglobin hydrolysis by macrophages; (1996) *FEBS Lett.* 382, 37-42.
- 32-ZHAO, Q.; **PIOT, J.M.**; GAUTHIER, V. et COTTENCEAU, G. Isolation and characterization of a bacteria growth stimulating peptide from a peptic bovine hemoglobin hydrolysate. (1996) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 45, 778-784.
- 33-ZHAO, Q.; SANNIER, F. et **PIOT, J.M.** Kinetics of appearance of four hemorphins from defined bovine hemoglobin hydrolysates by HPLC coupled with photodiode array detection. (1996) *Biochim. Biophys. Acta* 1295, 73-80.
- 34-SANNIER, F.; LECOEUR, C.; ZHAO, Q.; GARREAU, I. et **PIOT, J.M.** Separation of hemoglobin and myoglobin from yellowfin tuna red muscle by ultrafiltration. Effect of pH and ionic strength. (1996) *Biotechnol. Bioeng.* 52, 501-506.
- 35-GARREAU, I.; CUCUMEL, K.; DAGOUASSAT, N.; ZHAO, Q.; CUPO, A. et **PIOT, J.M.** Hemorphin peptides are released from hemoglobin by cathepsin D. Radioimmunoassay against the C-part of VV-Hemorphin-7: an alternative assay for the cathepsin D activity. (1997) *Peptides*, 18, 2, 293-300.

36-ZHAO, Q.; GARREAU, I.; SANNIER, F. et PIOT, J.M. Opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins (1997) *Biopolymers* 43, 2, 75-98.

37-ZHAO, Q.; MOLINA, P. et PIOT, J.M. Peptic peptide mapping by HPLC on line with photodiode array detection of an hemoglobin hydrolysate produced at pilot-plant scale from an ultrafiltration process (1997) *J. Liq. Chromatogr.* 20, 11, 1717-1739.

38-ZHAO, Q.; LECOEUR, C. et PIOT, J.M. HPLC analysis of peptides from bovine hemoglobin and tuna myoglobin enzymatic hydrolysates. Use of second order derivative spectroscopy on-line with HPLC to characterize bioactive peptides. (1997) *Anal. Chim. Acta* 352, 201-220.

39-ZHAO, Q. et PIOT, J.M. Investigation of inhibition of ACE activity and opioid activity of two hemorphins, LVV-Hemorphin-5 and VV-Hemorphin-5, isolated from a defined peptic hydrolysate of bovine hemoglobin (1997) *Neuropeptides* 31, 2, 147-153.

40-LEMIEUX, L.; AMIOT, J.; PIOT, J.M. et GUILLOCHON, D. Separation of a casein hydrolysate by HPSEC using a new mobile phase and characterization of peptides by FAB-MS (1997) *Anal. Chim. Acta* 352, 399-409.

41-GARREAU, I.; FRUITIER, I.; SANNIER, F.; ZHAO, Q.; CUCUMEL, K.; CUPO, A. et PIOT, J.M. Identification of hemorphins in a cathepsin D bovine hemoglobin hydrolysate by radioimmunoassay and photodiode array detection (1997) *Lett. Pept. Sci.* 4, 293-296.

42-ZHAO, Q. et PIOT, J.M. Organic solvent extraction associated with HPLC in the preparation of hemorphins from a bovine peptic hydrolysate. (1998) *Prep. Biochem. Biotechnol.* 28, 1, 61-78.

43-ZHAO, Q. et PIOT, J.M. Neokytorphin formation and quantitative evolution following human hemoglobin hydrolysis with cathepsin D (1998) *Peptides* 19, 4, 759-766.

44-FRUITIER, I.; GARREAU, I. et PIOT, J.M. Cathepsin D is a good candidate for the specific release of two stable hemorphins from hemoglobin in vivo: LVV-Hemorphin-7 and the highly resistant VV-Hemorphin-7; (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246, 3, 719-724.

45-GARREAU, I.; CHANSEL, D.; VANDERMEERSCH, S.; FRUITIER, I.; PIOT, J.M. et ARDAILLOU, R. Hemorphins are inhibitors for angiotensin IV binding in the kidney and interact with aminopeptidase N. (1998) *Peptides* 19, 8, 1339-1348.

46-MACAUD, C.; ZHAO, Q.; RICART, G. et PIOT, J.M. Rapid detection of a casomorphin and a new casomorphin-like peptide from a peptic casein hydrolysate by spectral comparison and second order derivative during HPLC analysis. (1999) *J. Liq. Chromatogr.* 22, 3, 401-418.

47-BORDENAVE, S.; SANNIER, F.; RICART, G. et PIOT J.M. Continuous hydrolysis of goat whey in an ultrafiltration reactor: generation of alpha-lactorphin. (1999) *Prep. Biochem. Biotechnol.* 29, 2, 189-202.

- 48-FRUITIER, I.; GARREAU, I.; LACROIX, A.; CUPO, A. et **PIOT, J.M.** Proteolytic degradation of hemoglobin by endogenous lysosomal proteases gives rise to bioactive peptides: Hemorphins.(1999) *FEBS Lett.* 447, 81-86.
- 49-SANNIER, F.; BORDENAVE, S. et **PIOT, J.M.** Purification of goat beta-lactoglobulin from whey in an ultrafiltration membrane enzymic reactor. (2000) *J. Dairy Res.* 67, 43-51.
- 50-BORDENAVE, S.; SANNIER, F.; RICART, G. et **PIOT, J.M.** Characterization of goat whey peptic hydrolysate produced by an ultrafiltration membrane enzymatic reactor. (2000) *J. Dairy Res.* 67, 551-559.
- 51-SZIKRA, J.; BENYHE, S.; OROSZ, G.; DARULA, Z.; **PIOT, J.M.**; FRUITIER, I.; MONORY, K.; HANOUNE, J. et BORSODI, A. Radioligand binding properties of VV-Hemorphin-7, an atypical opioid peptide. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281, 3, 670-677.
- 52-BORDENAVE, S.; FRUITIER, I.; GARREAU-BALLANDIER, I.; SANNIER, F.; GILDBERG, A.; BATISTA, I. et **PIOT, J.M.** HPLC preparation of fish wastes hydrolysates fractions. Effect on guinea-pig ileum and ACE activity. (2002) *Prep. Biochem. Biotechnol.* 32, 1, 65-77.
- 53-COHEN, M.; FRUITIER-ARNAUDIN, I.; GARREAU-BALLANDIER, I. et **PIOT, J.M.** Quantification of Hemorphin-7 peptides by enzyme linked immunosorbent assay with secondary antibody. (2002) *Anal. Chim. Acta* 461, 2, 229-233.
- 54-FRUITIER-ARNAUDIN, I.; COHEN, M.; BORDENAVE, S.; SANNIER, F. et **PIOT, J.M.** Comparative effects of angiotensin IV and two hemorphins on angiotensin converting enzyme activity. (2002) *Peptides* 23, 8, 1465-1470.
- 55-COHEN, M. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; GARREAU-BALLANDIER, I ; et **PIOT, J.M.** A microplate assay for determination of cathepsin D activity based on quantification of a specific and stable peptide released from hemoglobin : VV-Hemorphin-7. (2003) *Anal. Chim. Acta* 486, 21-29.
- 56-FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; COHEN, M. ; NERVI, M. ; BORDENAVE, S. ; SANNIER, F. et **PIOT, J.M.** Reduced level of opioid peptides, Hemorphin-7 peptides, in serum of diabetic patients. (2003) *Diabetes Care* 26, 8, 2480.
- 57-COHEN, M. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; SAUVAN, R. ; BIRNBAUM, D. et **PIOT, J.M.** Serum levels of hemorphin-7 peptides in patients with breast cancer. (2003) *Clin. Chim. Acta.* 337, 1-2, 59-67.
- 58-FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; COHEN, M. ; COITOUX, C. et **PIOT, J.M.** In vitro metabolism of LVV-Hemorphin-7 by renal cytosol and purified prolyl endopeptidase. (2003) *Peptides* 24, 8, 1201-1206.
- 59-BORDENAVE, S. ; SANNIER, F. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I ; GARREAU, I et **PIOT, J.M.** Angiotensin I converting enzyme inhibition kinetic and opioid activities of synthetic alpha-lactorphin. (2003) *Curr. Top. Pept. Prot. Res.* 5, 105-110.

- 60-COHEN, M. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. et PIOT, J.M.** Hemorphins : substrates and/or inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (2004) *Biochimie*, 86, 1, 31-37.
- 61-TESTARD, A. ; PICOT, L. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; PIOT, J.M. ; CHABANE, H. DOMON, L. ; THIERY, V. et BESSON, T.** Microwave assisted synthesis of novel thiazolocarbazoles and evaluation as potential anticancer agents (2004) *J. Enzym. Inhib. & Med Chem.* 19, 6, 467-473.
- 62-BORDENAVE, S.; ALMEIDA, B. ; PIOT, J.M. et SANNIER, F.** Effect of protein concentration, pH, lactose content and pasteurization on thermal gelation of acid caprine whey protein concentrates. (2005) *J. Dairy Res.* 72, 1, 34-38..
- 63- TESTARD, A.; PICOT, L.; LOZACH, O.; BLAIRVACQ, M.; MEIJER, L.; MURILLO, L.; PIOT, J.M.; THIERY, V. et BESSON, T.** Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of novel thiazoloquinazolinones kinases inhibitors. (2005) *J. Enzym. Inhib. & Med Chem.* 20, 6, 557-568.
- 64-DIDELOT, S.; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; ROSENFELD, E.; PIOT, J.M. et SANNIER, F.** Peptides released from acid goat whey by a yeast-lactobacillus association isolated from cheese microflora. (2006) *J. Dairy Res.* 73, 2, 163-170.
- 65-DIDELOT, S.; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; ROSENFELD, E.; FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; PIOT, J.M. et SANNIER, F.** Preparation of ACE inhibitory hydrolysates from unsupplemented caprine whey fermentation by various cheese microflora. (2006) *Int. Dairy J.* 16, 9, 976-983.
- 66-PICOT, L.; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; DIDELOT, S.; ZHAO, Q.; FRUITIER-ARNAUDIN, I.; SANNIER, F.; THORKESSON, G. et PIOT, J.M.** Fish protein hydrolysates as a source of hypotensive and antiproliferative molecules. (2006) *Process Biochem.* 41, 1217-1222.
- 67-MURILLO, L. ; PIOT, J.M. ; COITOUX, C. et FRUITIER-ARNAUDIN, I.** Brain processing of hemorphin-7 peptides in various subcellular fractions from rats. (2006) *Peptides* 27, 3331-3340.
- 68-PICOT, L.; CADORET, J.P. et PIOT, J.M.** Research of anticancer molecules in marine biomasses. Added value to fisheries wastes.37/661 (2) Fort P.O., Trivandrum-695 023, Kerala, India, ISBN 978-81-7895-340-3, (2008) *Transworld Research Network*. 211-224.
- 69-FERON, D.; BEGU-Le COROLLER A.; PIOT, J.M.; FRELICOT, C.; VIALETTES, B. et ARNAUDIN-FRUITIER, I.** Significant lower hemorphin-7 levels in diabetic patients : correlations with clinicopathological features and evidences for independence towards three key enzymes in hemorphin catabolism, cathepsinD, ACE and DPPIV. (2009) *Peptides* ,30, 256-261.
- 70-HAMME, V., SANNIER, F., PIOT, J.M., DIDELOT, S. et BORDENAVE-JUCHEREAU, S.** Caprine whey hydrolysis by cheeses microflora: screening and potential angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity. (2009) *J. Dairy Res.* 76, 2, 152-157.

71-BOURSEAU, P., VANDANJON, L., JAOUEN, P., CHAPLAIN-DEROUINOT, M., MASSE, A. ; GUERARD, F., CHABEAUD, A., FOUCHEREAU-PERON, M., LE GAL, Y., RAVALLEC-PLE, R.,BERGE, J.P., PICOT, L., **PIOT, J.M.**, BATISTA, I., TORKESSON, G., DELANNOY, C., JACOBSEN, G. et JOHANSSON, I. Fractionation of fish protein hydrolysates by ultrafiltration and nanofiltration: impact on peptidic populations. (2009) *Desalination* 244, 303-320.

72-HAMME, V.; SANNIER, F.; **PIOT, J.M.** et BORDENAVE-JUCHEREAU, S. Goat whey fermentation by *Kluyveromyces marxianus* and *Lactobacillus rhamnosus* release tryptophan and tryptophan-lactokinin from a cryptic zone of alpha-lactalbumin. (2009) *J. Dairy Res.* 76, 3, 379-383.

73-DE JOUVENCEL, T. ; FERON, D. ; ROSSIGNOL, P. ; SAPOVAL, M. ; WATFA, G. ; **PIOT, J.M.** ; MICHEL, J.B. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. et MEILHAC, O. Hemorphin-7 reflects hemoglobin proteolysis in abdominal aortic aneurysm. (2010) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* , 30, 269-275.

74-FERON, D. ; **PIOT, J.M.** et FRUITIER-ARNAUDIN, I. Proteolytic degradation by cathepsin D of glycated hemoglobin from diabetes patients gives rise to hemorphin-7 peptides.(2010) *Peptides* , 31, 5, 956-961.

75-HAMME, V. ; SANNIER, F. ; **PIOT, J.M.** et BORDENAVE-JUCHEREAU, S. Effects of lactokinins from fermented acid goat whey on lipolysis and adipogenesis of immortalized human adipocytes. (2010) *Int. Dairy J.* 20, 9, 642-645.

76-BOURSEAU, P., RAVALLEC-PLE, R., VANDANJON, L., JAOUEN, P., CHAPLAIN-DEROUINOT, M., GUERARD, F., CHABEAUD, A., FOUCHEREAU-PERON, M., LE GAL, MARTINEZ ALVAREZ, O., BERGE, J.P., PICOT, L., **PIOT, J.M.**, BATISTA, I., TORKESSON, G., DELANNOY, C., JACOBSEN, G. et JOHANSSON, I. Impact of ultrafiltration and nanofiltration of an industrial fish protein hydrolysate on its bioactive properties. (2010) *J. Sci. Food Agric* 90, 11, 1819-1826.

77-PASQUET, V. ; CHEROUVRIER, J.R. ; FARHAT, F. ; THIERY, V. ; **PIOT, J.M.** ; BERARD, J.B. ; KAAS, R. ; SERIVE, B. ; CADORET, J.P. et PICOT, L. Study on the microalgal pigments extraction process: Performance of microwave assisted extraction (2011) *Process Biochem* 46, 59-67

78-PASQUET, V.; MORISSET, P.; IHAMMOUINE, S.; CHEPIED, A. ; AUMAILLEY, L. ; BERARD, J.B. ; SERIVE, B. ; KAAS, R. ; LANNELUC, I. ; THIERY, V. ; LAFFERRIERE, M.; **PIOT, J.M.**; PATRICE, T.; CADORET, J.P. et PICOT, L. Antiproliferative activity of violaxanthin isolated from bioguided fractionation of *Dunaliella tertiolecta* extracts. (2011) *Marine Drugs* 9, 5, 819-831.

79-MARANINCHI, M.; FERON, D. ; FRUITIER-ARNAUDIN, I. ; BEGU-LE COROLLER, A. ; MANCINI, J. ; VALERO, R. ; **PIOT, J.M.** et VIALETTES, B. Reduced levels of hemorphin-7 peptides in obesity. (2013) *Obesity* 21, 2, 378-381.

80- ACHOUR, O. ; BRIDIAU, N. ; AZZA G. ; Le JOUBIOUX F. ; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; SANNIER, F.; **PIOT, J.M.** ; ARNAUDIN, I. et MAUGARD, T. Ultrasonic-assisted preparation of a low molecular weight heparin (LMWH) with anticoagulant activity (2013) *Carbohydrate Polymers* 97, 684-689.

81-ACHOUR, O. ; BRIDIAU, N. ; KACEM, M.; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; SANNIER, F.; **PIOT, J.M.** ; MAUGARD, T. et ARNAUDIN, I. Cathepsin D activity and selectivity in the acidic conditions of a tumor microenvironment: utilization in the development of a novel Cathepsin D substrate for simultaneous cancer diagnosis and therapy. (2013) *Biochimie* 95, 2010-2017.

82-BEN HENDA, Y.; LABIDI, A.; ARNAUDIN, I.; BRIDIAU, N.; DELATOUCHE, R.; MAUGARD, T.; **PIOT, J.M.**; SANNIER, F.; THIERY, V.; BORDENAVE-JUCHEREAU, S. Marine cryptides angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity measured using micro plate assays: comparison and tentative thresholds determination with captopril and losartan. (2013) *J. Agric. Food Chem.* 61, 10685-10690.

83-Ben Henda Yesminea, Laamari Mariema, Lanneluc Isabellea, Travers Marie-Agnèsb, , Arnaudin Ingrida, Maugard Thierrya, **Piot Jean-Marie**, Sannier Frédérica, Bridiau Nicolasa and Bordenave-Juchereau Stéphaniea * Di and tripeptides from marine sources can target adipogenic process and contribute to decrease adipocyte number and functions. (2015) *J. Functional Foods* 17, 1-10.

84-Oussama Achour, Nicolas Poupard, Nicolas Bridiau, Stephanie Bordenave Juchereau, Frédéric Sannier, **Jean-Marie Piot**, Ingrid Fruitier Arnaudin, Thierry Maugard. Anti-heparanase activity of ultra-low-molecular-weight heparin produced by physicochemical depolymerization. (2016) *Carbohydrate Polymers* 135, 316-323.

85- ACHOUR, O. ; ASHRAF, Y.; BRIDIAU, N. ; KACEM, M.; POUPARD, N. ; BORDENAVE-JUCHEREAU, S.; SANNIER, F.; LAMERAND-FAYEL, N. ; KIEDA, C. ; LIAUDET-COOPMAN, E. ; **PIOT, J.M.** ; MAUGARD, T. et ARNAUDIN, I. Alteration of cathepsin D trafficking induced by hypoxia and extracellular acidification in MCF-7 breast cancer cells. (2016) *Biochimie* 121, 123-130.

86-POUPARD, N. ; GROULT, H.; BODIN, J.; BRIDIAU, N.; BORDENAVE, S.; SANNIER, F.; **PIOT, J.M.**; FRUITIER, I. and MAUGARD, T. Production of heparin and lambda-carrageenan anti-heparanase derivatives using a combination of physicochemical depolymerization and glycol splitting. (2017) *Carbohydrate Polymers*, 166, 156-165

87-BEN HENDA, Y.; BONNET, A.; NUNES, O.; BOSCOLO, R.; ARNAUDIN, I.; BRIDIAU, N.; MAUGARD, T.; **PIOT, J.M.**; SANNIER, F. and BORDENAVE, S. Identification of ACE inhibitory cryptides in Tilapia protein hydrolysate by using UPLC-MS/MS coupled to database analysis. (2017) *Journal of Chromatography B*, 1052, 43-50.

88-POUPARD, N., BADAROU, P., , FASANI, F., GROULT, H., BRIDIAU, N., SANNIER, F., BOORDENAVE-JUCHEREAU, S., KIEDA, C., **PIOT, J.M.**, GRILLON, C., FRUITIER-ARNAUDIN, I. *,Assessment of heparanase-mediated angiogenesis using microvascular endothelial cells: identification of λ -Carrageenan derivative as a potent anti angiogenic agent. (2017) *Marine Drugs*. 15, 5, 134

89-GROULT, H., POUPARD, N., HERRANZ, F., CONFORTO, E., BRIDIAU, N., SANNIER, F., BORDENAVE, S., **PIOT, J.M.**, RUIZ-CABELLO, J., FRUITIER-ARNAUDIN, I. and MAUGARD, T. Family of bioactive heparins-coated iron oxide nanoparticles with positive contrast in magnetic resonance imaging for specific biomedical applications. (2017) *Biomacromolecules* 18, 10, 3156-3167

BREVETS INTERNATIONAUX:

90-**PIOT, J.M.**; GUILLOCHON, D.; CHARET, P. et THOMAS, D. Process for decoloring coloured substances by tetrapyrrole compounds and products obtained *European Patent n° EP 0159231/1985*; *U.S. Patent n° 4,650,589/1987*.

91-DOCO, T.; **PIOT, J.M.**; GUILLOCHON, D.; FOURNET, B.; CARCANO, D.; RAMOS, P. et LOONES, A. Polysaccharide, use as a thickening agent and as an anti-tumor agent. *European Patent n° EP 0331564/1989*.

92-GUILLOCHON, D. ; **PIOT, J.M.** ; LECONTE, D. et THOMAS, D. Method of producing hemin peptide fractions from cruor hemolysates, fractions obtained thereby and their uses *European Patent n° EP 0436747/ 1991*.

93- MAUGARD T., PELTIER S., SIRVENT P., BORDENAVE-JUCHEREAU S., BENHENDA Y, **PIOT JM.** Compositions pour la prévention et/ou le traitement de pathologies liées à l'alpha-glucosidase
Brevet International d'invention PCT/FR2015/050397, (WO 2015/124867 A1) Publié le 18 février 2015.

Depuis la publication 61, c'est volontairement que je ne figure plus systématiquement en dernier auteur.

DIRECTION-CODIRECTION DE THESES : 17

1-Nombres de thèses soutenues et en cours :

-Thèses soutenues : 17

2-Liste des 15 thèses soutenues de 1989 à 2011 :

1-**LECONTE Danielle (75%-1989-U.T. Compiègne).** Titre : Contribution à l'étude de la valorisation du cruor des abattoirs. Application de l'ultrafiltration à la préparation d'hydrolysats peptidiques à partir d'hémoglobine bovine. Devenir :Société Germe (Marseille) après la thèse.

2-**SANNIER Frédéric (50%-1992-U.T. Compiègne).** Titre : Mise en œuvre des protéases dans les réacteurs à ultrafiltration. Devenir : Professeur d'Université (U. La Rochelle)

3- **ZHAO Qiuyu (100%-1992-U.T. Compiègne)**. Titre : Recherche de peptides à activités biologiques à partir d'un hydrolysat pepsique d'hémoglobine. Devenir : Ingénieur d'Etude (U. La Rochelle)

4- **CEMPEL Nathalie (50%-1992-U.T. Compiègne)**. Titre : Etude de l'obtention de peptides porphyriques ensuite utilisés comme agents photosensibilisateurs en photochimiothérapie des tumeurs. Devenir : Enseignante Académie de Lille.

5- **LEKE Lokombe (100%-1993-U.T. Compiègne)**. Titre : Etude de l'utilisation d'hydrolysats d'hémoglobine en nutrition thérapeutique pédiatrique. Devenir : Pédiatre CHU Amiens

6- **DAGOUASSAT Nathalie (100%-1996-U. La Rochelle)** Titre : Hydrolyse enzymatique de globine bovine. Purification, caractérisation et suivi cinétique des hémorphines obtenues. Devenir : Chercheur au Canada après la thèse.

7- **LECOEUR Catherine (75%-1996-U. La Rochelle)** Titre : Contribution à l'étude de la production et de la résolution d'un hydrolysat peptidique de myoglobine de thon. Devenir : Enseignante Académie de Poitiers.

8- **FRUITIER Ingrid (50%-1999-U. La Rochelle)**. Titre : Les hémorphines : peptides biologiquement actifs issus de l'hémoglobine. Détermination d'une voie potentielle de biosynthèse et de dégradation *in vivo* et mise en évidence de sites récepteurs. Devenir : Maître de Conférences (U. La Rochelle).

9- **BORDENAVE Stéphanie (50%-2000-U. La Rochelle)** Titre : Hydrolyse de l'alpha-lactalbumine caprine en réacteur à ultrafiltration : génération et caractérisation de peptides issus de l'hydrolyse pepsique. Devenir : Maître de Conférences (U. La Rochelle).

10- **COHEN Marie (50%-2003-U. La Rochelle)** Titre : Les hémorphines. Contribution à l'étude de leurs interactions potentielles dans le système rénine-angiotensine et de leur catabolisme rénal. Suggestion de leur utilité en tant que marqueur potentiel du cancer du sein. Devenir : Chercheur à l'Hôpital de Genève.

11- **DIDELOT Sandrine (50%-2005-U. La Rochelle)**. Titre : Obtentions d'hydrolysats inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par fermentation du lactosérum caprin. Caractérisation de peptides d'intérêt biologique. Devenir : Maître de Conférences (IUT La Rochelle)

12- **MURILLO Laurence (50%-2007-U. La Rochelle)** Titre : contribution à l'étude d'un environnement physiologique favorable à la biogénèse de peptides hémorphiniques. Application au système nerveux central. Devenir : ATER U. Angers.

13- **HAMME Vanessa (50%-2009-U. La Rochelle)** Titre : Des cryptides issus de la fermentation du lactosérum par *Lactobacillus rhamnosus* et *Kluyveromyces marxianus* peuvent ils contribuer à lutter contre le syndrome métabolique. Devenir : ATER (U. Lille, Faculté de Pharmacie).

14- **FERON Delphine (50%-2010-U. La Rochelle)** Titre : Biosynthèse et rôle potentiel des hémorphines lors de situations pathologiques particulières telles que le diabète ou le développement d'athérosclérose. Devenir : Post doctorat U. INSERM 892-Nantes

15- **PASQUIER Virginie (50%- Janvier 2011-U. La Rochelle)** Titre : Extraction de pigments de microalgues marines pour la photothérapie des cancers. Devenir : ATER Université du Maine (IUT Laval)..

16- **ACHOUR Oussama (20%-Juillet 2014-U. La Rochelle)** Titre : aide au ciblage du microenvironnement tumoral par le développement d'un nano-système de détection et de traitement de tumeurs avec inhibition ciblée de l'héparanase. Devenir : titulaire de Chaire Régionale d'Excellence (Région Nouvelle Aquitaine) de 2017 à 2019.

17- **POUPARD Nicolas (20%-soutenue le 30 juin 2017)**. Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale (Start-up SPIRIS)

