

AVIS DE PRESENTATION DE THESE EN SOUTENANCE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE DOCTEUR

Madame Mariem LAAMARI

Présentera ses travaux intitulés :

« Approches moléculaires et cellulaires des effets combinés du bisphénol A, du glyphosate et d'une toxine marine sur quatre modèles cellulaires humains »

Spécialité : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Sous la direction de :

Mme FRUITIER - ARNAUDIN Ingrid

Maître de conférences, HDR, Université de la Rochelle

Mme BORDENAVE - JUCHEREAU Stéphanie

Maître de conférences, HDR, Université de la Rochelle

Le 16 décembre 2016 à 10h00

Lieu :

**Université de La Rochelle
Maison des Sciences de l'Ingénieur
Amphi 100 (rez-de-chaussée)
Av. Becquerel
17000 LA ROCHELLE**

Composition du jury :

M. COUMOUL Xavier

Professeur, Université Paris Descartes

Mme LIAUDET- COOPMAN Emmanuelle

Directrice de recherche, Université de Montpellier

M. MESNIL Marc

Professeur, Université de Poitiers

Mme RODRIGUES Ligia

Professeur, Université de Minho

Résumé :

Au cours de ces travaux visant à explorer l'effet de polluants sur des modèles cellulaires humains, nous avons choisi trois polluants : le bisphénol A (présent dans les plastiques et soupçonné d'être un perturbateur endocrinien), le glyphosate (un désherbant) et l'acide okadaïque (une toxine marine). Nous avons étudié leurs effets seuls ou en cocktail sur des cellules de cancer du sein (MCF7 et MDA-MB 231), des cellules épithéliales mammaires humaines (HME1) et des préadipocytes humains (HWP). Dans une première partie, nous avons étudié les effets des polluants sur la viabilité cellulaire. Nos résultats ont montré une stimulation de la viabilité cellulaire avec BPA ou GLP uniquement sur la lignée MCF7. Cette lignée est hormono-dépendante. BPA agirait via le récepteur endocrinien tout comme GLP qui, de ce fait, pourrait être également considéré comme un perturbateur endocrinien. Nous avons également observé que l'effet des polluants n'était ni synergique ni additif sauf pour la lignée HME1.

L'électrophorèse en deux dimensions couplée à spectrométrie de masse a montré que GLP, BPA et AO affectaient le niveau d'expression de protéines de structure (K2C8, TBB5...), de protéines de stress (HSP60, HSP7C...) et de protéines chaperons (PDIA1, PDIA6). La modulation de l'expression des protéines semble être une réponse au stress généré par le polluant et constituerait une voie d'adaptation ou de maintien de la viabilité cellulaire. Globalement, les polluants seuls n'affectent pas l'activité des phosphatases cellulaires. Seul un mélange de polluants stimule leur activité quand elles sont extraites de la lignée HME1. Cette lignée voyait sa viabilité altérée par le mélange de polluants. Les phosphatases semblent donc être une cible des polluants en mélange.

Nous avons ensuite détecté et quantifié ces polluants dans le milieu de culture des cellules et avons montré que BPA et GLP agissaient par voie extracellulaire tandis que AO pourrait présenter un mécanisme d'action intracellulaire.

Enfin, nous avons étudié l'effet des polluants sur le cycle de vie des adipocytes et la lipogenèse tout comme l'effet de sécrétome des HWP (+/- polluants) sur la viabilité des cellules cancéreuses.

La viabilité des préadipocytes à différents stades de maturation n'est pas affectée par les polluants. Cependant, l'analyse protéomique a révélé une modification au niveau de l'expression de protéines de la famille des protéines de structure (TBB5), de protéines chaperon (CARL) et de protéine de stress (HSP7C) et ce sans être lié à un changement au niveau de la viabilité cellulaire. Une incubation des adipocytes avec les polluants durant la différenciation a montré une diminution de la quantité de gras. Seule l'incubation avec GLP+/-AO n'affectait pas la lipogenèse. Ces résultats ont été confirmés par RT-QPCR. L'incubation avec les polluants diminuait l'expression des marqueurs de l'adipogénèse comme PPAR- γ , aP2 et LPL. L'effet anti-adipogénique observé pour BPA semblerait s'exercer à travers une autre voie que celle de PPAR- γ . Ni effets synergiques, ni additifs n'ont été observés.