

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Université de Rennes
Titre de la thèse : Etude des effets cocktail de perturbateurs endocriniens et cancérigènes chimiques préoccupants sur les altérations de l'ADN dans des organoïdes humains hépatiques		3 mots-clés : Métabolisme lipidique, Génotoxicité, co-culture complexe d'hépatocytes humains en 3D
Unité/équipe encadrante : UMR Inserm 1085, IRSET		
Directrice ou Directeur de thèse : Dr Sophie Langouët		N° de tél : 02 23 23 48 06 Mail : sophie.langouet@univ-rennes1.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique</u> : Les études sur l'exposome qui visent à appréhender le risque induit par l'exposition continue des individus à de faibles doses de contaminants de l'environnement et de l'alimentation sont un enjeu de santé publique et une priorité des travaux de santé environnementale. Ces expositions pourraient favoriser l'apparition de perturbations métaboliques (obésité, diabète), l'augmentation de maladies hépatiques chroniques (stéatose, fibrose) et le développement de carcinome hépatocellulaire (CHC) (3^{ème} cause de mortalité par cancer; 500000 nouveaux cas/an dans le monde). Dans le contexte de ces pathologies multifactorielles, il est crucial d'étudier, dans le foie humain, les effets conjugués des perturbations métaboliques et des atteintes génotoxiques de mélanges de composés particulièrement préoccupants.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées</u>: L'objectif du projet est de caractériser les effets de contaminants cancérigènes (Amines Hétérocycliques Aromatiques, AHA) dans un contexte de désordre métabolique hépatique induit par des perturbateurs endocriniens (molécules perfluorés PFAS), deux familles de contaminants de l'environnement auxquels l'homme est quotidiennement exposé. Compte tenu des différences inter-espèces, les études seront réalisées sur un modèle innovant d'hépatocytes humains cultivés en 3 dimensions dans une matrice et organisés en organoïdes dans un flux microfluidique optimisant les contacts entre cellules et avec les mélanges de contaminants. De plus, ces hépatocytes humains seront utilisés seuls ou en co-culture avec d'autres types cellulaires (cellules étoilées et cellules endothéliales) impliquées dans la physio-pathologie hépatique. Cette thèse apportera un éclairage nouveau et pertinent sur la toxicité et l'effet mélange/cocktail de ces composés préoccupants pour la santé humaine et le développement de carcinome hépatocellulaire.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse</u> : Le projet s'articule autour de l'analyse de la toxicité et des perturbations métaboliques liée aux mélanges PFAS/AHA. Les expériences seront réalisées après un traitement long et à des concentrations faibles doses comparables à l'exposition de l'homme à ces contaminants. Après avoir défini les conditions des mélanges sur les organoïdes de foie humain en mono et co-culture, la cytotoxicité, l'analyse des perturbations métaboliques et la génotoxicité seront étudiées. Nous nous focaliserons sur cette dernière afin de définir s'il existe des effets synergiques, additionnels ou autres dans les combinaisons de contaminants par rapport aux altérations de l'ADN. La nature des interactions entre les différents composés sera déterminée</p> <p>Les mécanismes d'action impliqués seront également étudiés avec une attention particulière sur les interactions avec certains récepteurs nucléaires tels que PPARα/g, PXR, CAR et AhR. Les cultures cellulaires seront également intégrées dans un système de microfluidique pour favoriser les échanges et exposer les cellules avec différentes combinaisons de produits chimiques de façon dynamique et itérative.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le/la candidat(e)</u>: Le (la) doctorant(e) devra avoir une formation niveau Master 2 en biologie, physiologie cellulaire, biochimie et/ou toxicologie. Une expérience en culture cellulaire serait un plus, idéalement des cultures cellulaires en 3D.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années)</u> :</p> <p>ROSE S, EZAN F, CUVELLIER M, BRUYERE A, LEGAGNEUX V, LANGOUËT S AND BAFFET G. Generation of proliferating human adult hepatocytes using optimized 3D culture conditions. <i>Scientific Reports</i>, 2021, 11, 515. doi: 10.1038/s41598-020-80019-4</p> <p>ROSE S, CUVELLIER M, EZAN F, CARTERET J, BRUYERE A, LEGAGNEUX V, NESSLANY F, BAFFET G and LANGOUËT S. DMSO-free highly differentiated HepaRG spheroids for chronic toxicity, liver functions and genotoxicity studies. <i>Arch Toxicol</i>, 2022, 96, 243-258 PMID: 34762139 DOI: 10.1007/s00204-021-03178-x</p> <p>CUVELLIER M, ROSE S, EZAN F, JARRY U, DE OLIVEIRA H, BRUYÈRE A, DRIEU LA ROCHELLE C, LEGAGNEUX V, LANGOUËT S, BAFFET G. <i>In vitro</i> long term differentiation and functionality of three-dimensional bioprinted primary human hepatocytes: application for <i>in vivo</i> engraftment. <i>Biofabrication</i>. 2022 Jun 30;14(3). doi: 10.1088/1758-5090/ac7825. PMID: 35696992</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales</u> :</p> <p>UMR Inserm 1124, T3S, Paris, Etienne Blanc, Xavier Coumoul</p> <p>Université de Minneapolis, Cancer Research Center, Robert Turesky</p>		

