

## Offre de stage Master 2 / Master 2 internship (below)

**Laboratoire d'accueil** : UMR7355 CNRS-Université d'Orléans, Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaire (INEM), Orléans

**Équipe** : Neurotoxicité & Développement :

<https://www.univ-orleans.fr/fr/inem/equipes/neurotoxicite-developpement>

Contacts : S. Mortaud [smortaud@cnrs-orleans.fr](mailto:smortaud@cnrs-orleans.fr)

S. Meresse [sarah.meresse@cnrs-orleans.fr](mailto:sarah.meresse@cnrs-orleans.fr)

**Sujet** : Impact de toxiques de l'environnement sur les processus de différenciation cellulaire et la neuro-inflammation

**Contexte** :

Ce projet étudie les effets toxiques de polluants de l'environnement sur des modèles de cellules souches neurales, *in vitro*. Il a été démontré qu'une exposition précoce à certains contaminants environnementaux est capable d'induire des réponses de stress, notamment inflammatoires (Thompson *et al.*, 2015). Cela peut altérer le développement du système nerveux central et potentiellement conférer des prédispositions à développer des pathologies neuropsychiatriques et/ou neurodégénératives à long terme (Naughton *et al.*, 2018). En effet, les causes de pathologies neurodégénératives sont encore obscures. Si des origines génétiques ont été mises en évidence, une grande majorité des cas trouve probablement comme cause des facteurs multi-géniques ou environnementaux, et bien sur l'interaction entre ces deux composantes.

La présence dans l'environnement de polluants, tels que certains herbicides, participe au phénomène d'eutrophisation. En association avec le changement climatique, cette eutrophisation engendre des proliférations massives de cyanobactéries conduisant à une production importante de cyanotoxines telle que la  $\beta$ -méthylamino-L-alanine (L-BMAA). Des études épidémiologiques ont montré que les populations exposées à une cyanotoxine (la  $\beta$ -N-méthylamino-1-alanine, BMAA) avaient un risque largement augmenté de développer des formes sporadiques de pathologies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ainsi que des formes de Parkinson/démence.

Par ailleurs, la BMAA n'est jamais présente seule et d'autres toxiques sont présents, tels que le glyphosate et le glufosinate d'ammonium. L'objectif du projet est d'étudier les effets neurologiques et inflammatoires induits par un cocktail de ces toxiques sur des modèles de cultures primaires *in vitro* (cultures classiques en 2 dimensions d'une part, cultures d'organoïdes cérébraux d'autre part). Ces cultures, sont réalisées à partir de cellules souches issues de la zone sous-ventriculaire cérébrale.

Les objectifs de ce stage seront d'étudier, d'une part, les interactions entre l'exposition à ces toxiques et les processus de maturation cellulaire précoce. D'autre part, ils permettront d'étudier la mise en place et les interactions avec des processus neuro-inflammatoires.

Plusieurs approches expérimentales seront utilisées pour évaluer les conséquences de ces expositions.

Entre autre :

- via l'étude de la réponse inflammatoire (expression et dosage de cytokines, analyses cellulaires)

- via l'étude de la modulation de l'expression de marqueurs connus pour être impliqués dans les processus de différenciation cellulaire et de neuro-inflammation.

**Principales techniques employées :**

- Culture cellulaire (culture de cellules souches)
- RT-qPCR,
- Cytométrie en flux
- Immunocytochimie et analyse d'images
- Dosages biochimiques (ELISA, Luminex multiplex)

## Master 2 internship:

**Host laboratory:** UMR7355 CNRS - University of Orléans, Experimental and Molecular Immunology and Neurogenetics (INEM), Orléans

**Team:** Neurotoxicity & Development: <https://www.univ-orleans.fr/fr/inem/equipes/neurotoxicite-developpement>

**Contacts:** S. Mortaud: [smortaud@cnrs-orleans.fr](mailto:smortaud@cnrs-orleans.fr)  
S. Meresse: [sarah.meresse@cnrs-orleans.fr](mailto:sarah.meresse@cnrs-orleans.fr)

**Subject:** Impact of environmental toxicants on cell differentiation processes and neuroinflammation

### Context:

This project study the toxic effects of environmental pollutants on *in vitro* neural stem cell models. It has been shown that early exposure to certain environmental contaminants is capable of inducing stress responses, particularly inflammatory ones (Thompson et al., 2015). This can alter the development of the central nervous system and potentially confer predispositions to develop neuropsychiatric and/or neurodegenerative pathologies in long term (Naughton et al., 2018). Indeed, the causes of neurodegenerative pathologies are still unclear. If genetic origins have been highlighted, a large majority of cases probably find as cause multi-genetic or environmental factors, and of course the interaction between these two components.

The presence of pollutants in the environment, such as herbicides, contributes to eutrophication. In association with climate change, eutrophication leads to massive proliferation of cyanobacteria which product cyanotoxins such as  $\beta$ -methylamino-L-alanine (L-BMAA). Epidemiological studies have shown that populations exposed to a cyanotoxin ( $\beta$ -N-methylamino-1-alanine, BMAA) have a highest risk of developing sporadic forms of neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as well as Parkinson's disease/dementia.

Moreover, BMAA is never present alone and other toxicants are present, such as glyphosate and ammonium glufosinate. The objective of the project is to study the neurological and inflammatory effects induced by a cocktail of these toxins on primary culture models (classical 2-dimensional cultures on the one hand, cerebral organoid cultures on the other hand). These cultures are made from stem cells from the cerebral subventricular zone.

The objectives of this internship will be to study, on the one hand, the interactions between the exposure to these toxins and the processes of early cellular maturation. On the other hand, this will allow to study the establishment and the interactions with neuro-inflammatory processes.

Several experimental approaches will be used to evaluate the consequences of these exposures.

Among others:

- through the study of the inflammatory response (expression and dosage of cytokines, cellular analyses)
- through the study of the modulation of the expression of markers known to be involved in the processes of cellular differentiation and neuroinflammation.

### Main techniques employed:

Cell culture (stem cell culture)

RT-qPCR,

Flow cytometry

Immunocytochemistry and image analysis

Biochemical assays (ELISA, Luminex multiplex)