

## Avis de Soutenance

Madame Sarah MERESSE

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Étude in vitro des effets neurotoxiques et neuro-inflammatoires de trois toxiques environnementaux analogues d'acides aminés sur des modèles de culture de cellules souches neurales.*

dirigés par Monsieur Stéphane MORTAUD

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : INEM - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires

Soutenance prévue le **mardi 11 juillet 2023** à 14h00

Lieu : UFR Sciences et Techniques, Rue de Chartres, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre S

### Composition du jury proposé

M. Stéphane MORTAUD	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Nicola MARCHI	CNRS UMR5203 Institut de Génomique Fonctionnelle	Examinateur
Mme Laurence GAMET-PAYRASTRE	UMR 1331 TOXALIM INRAE	Rapporteuse
Mme Raphaële BOYDRON-LE GARREC	Laboratoire Interactions Epitheliums Neurones (LIEN), Université Bretagne-Occidentale	Rapporteuse
Mme Agnès PETIT-PAITEL	IPMC - Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 7375-CNRS	Examinatrice
M. Steeve THANY	Université d'Orléans, LBLGC USC-INRAE 1328	Examinateur

**Mots-clés :** herbicides, neurotoxicité, BMAA, neuro-inflammation, cellules souches neurales,

### Résumé :

Les polluants environnementaux, comme le glyphosate (GLY) et le glufosinate d'ammonium (GLA) sont des herbicides à haute persistance dans l'environnement. En raison de leur utilisation massive, ils participent largement à l'eutrophisation des milieux qui conduit, en association avec le changement climatique, à des efflorescences cyanobactériennes. Le  $\beta$ -méthylamino-L-alanine (BMAA) est une cyanotoxine neurotoxique. Nos travaux antérieurs ont démontré que BMAA peut perturber l'homéostasie du système nerveux central en ciblant les cellules gliales. Nous avons souligné que BMAA altère la niche neurogénique SVZ et conduit les astrocytes et les cellules microgliales dans un état pro-inflammatoire. Une exposition précoce à des contaminants environnementaux peut altérer durablement le développement du cerveau par neuro-inflammation et ainsi conférer des prédispositions à développer diverses pathologies neuropsychiatriques et/ou neurodégénératives. Notre but est de se rapprocher de l'exposome. Nous avons cherché à déterminer la capacité d'une exposition à un cocktail (GLY, GLA, BMAA) à induire des effets neurotoxiques et/ou une neuro-inflammation, à l'aide de cultures in vitro de cellules souches neurales 2D et d'organoïdes cérébraux. Ces modèles fournissent une alternative pour étudier les effets néfastes des contaminants environnementaux sur les processus neurodéveloppementaux critiques, y compris la prolifération et la différenciation cellulaire. Nos résultats montrent que les cellules gliales sont impactées par la combinaison de trois toxiques environnementaux. Par cytométrie en flux, on remarque une prolifération de cellules microgliales induite par le glufosinate d'ammonium et de façon plus importante par le cocktail de toxiques. De manière très intéressante, le cocktail n'a pas affecté l'état inflammatoire des astrocytes et des cellules microgliales alors que le glufosinate d'ammonium et le BMAA l'ont fait. Ces résultats suggèrent des interactions entre ces composés, sans effet synergique, qui pourraient trouver leur origine dans leur analogie avec les acides aminés et donc avoir des cibles moléculaires communes. Notre étude démontre la nécessité en toxicologie de considérer l'exposome, au plus près des conditions réelles d'exposition.