

Discipline : Ecotoxicologie et santé humaine

Sujet : Impact des perturbateurs endocriniens tels que les activateurs de l'AhR, sur le thymus et la régulation de la différenciation des lymphocytes T chez les mammifères et les poissons téléostéens : une perspective évolutive et écotoxicologique

Acronyme : DARED (Impact of endocrine **D**isruptors such as **A**hR activators, on thymus and the **R**egulation of Tcell **D**ifferentiation in mammal and teleost fish: an evolutionary and ecotoxicological perspective)

Mots clés : Thymus, Estrogène, Souris, poisson téléostéen, "One health directed approach"

Direction de thèse : Monsinjon Tiphaine

Unité de recherche : SEBIO,

Etablissement : Université le Havre Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : tiphaine.monsinjon@univ-lehavre.fr

L'exposition environnementale chronique aux perturbateurs endocriniens (PE) augmente de plus en plus à l'état de traces. Présents dans les aliments, les rivières, ces molécules ont diverses voies d'entrée dans l'organisme, même à faibles doses. Dans la cellule, les effets des molécules comme la dioxine, les HAP..., sont médiés par le récepteur nucléaire aryl hydrocarbure (AhR). La plupart des études suggèrent un impact potentiel de ces molécules sur le système immunitaire. Le présent projet vise alors à évaluer le rôle des molécules de perturbateurs endocriniens qui se lient à l'AhR sur le thymus, l'organe responsable de la mise en place de l'immunité adaptative et, plus spécifiquement, sur les cellules épithéliales thymiques et l'architecture thymique. On émet l'hypothèse que la perturbation du développement normal du thymus peut avoir des conséquences à long terme sur la santé des adultes et est susceptible de compromettre l'immunité adaptative dans deux modèles d'espèces différents (rongeurs et poissons). Ainsi, la question abordée dans ce projet est de définir et de déchiffrer la manière dont les perturbateurs endocriniens (via les voies de signalisation AhR et récepteurs aux estrogènes) affectent le développement du thymus, à quel stade de développement et à quelle concentration les effets les plus forts peuvent être observés. De plus, nous étudierons si les changements dans l'architecture thymique conduisent à une diminution de l'immunocompétence du poisson et/ou à une augmentation de la susceptibilité aux maladies. Nous proposons ici une approche évolutive comparative en utilisant deux espèces évolutives distantes, dont les résultats peuvent être extrapolés à d'autres espèces, y compris les humains..

Chronic environmental exposure to endocrine disruptors (ED) is increasing trace level. Found in food, rivers, these products have various routes to be harmful to organism even at low doses. In the cell, the effects of these molecules (such as dioxin, PAH...) are mediated by the nuclear aryl hydrocarbon receptor (AhR). Most of studies have suggested a potential impact of these molecules immune system. The present project aims then to evaluate the role of endocrine disruptors molecules that bind to AhR on thymus, the organ responsible to the set

up the adaptative immunity and, more specifically, on the thymic epithelial cells and thymic architecture. It is hypothesized that disruption of normal thymus development can have long-term consequences on adult health and is likely to compromise adaptive immunity in two different species model (rodent and fish). Thus, the question addressed in this project is to define and decipher the way ED (AhR, Estrogen receptor signalling pathways) used to affects thymus development at which developmental stage and at which concentration the strongest effects may bs observed. Furthermore, it will be investigated if the changes in the thymic architecture leads to decreased immunocompetence of the fish and/or increased disease susceptibility. Here, we propose a comparative evolutionary approach by using two evolutionary distant species, from which results may be extrapolated to other species, including humans.