

Proposition de thèse dans le domaine de l'écotoxicologie aquatique

Sujet de la thèse : Evaluation des effets écoToxicologiques de cyanotoxines et cyanopeptides émergents sur des lignées Cellulaires de poissons (projet ToxCeLL)

1. Résumé du projet de thèse

L'eutrophisation des écosystèmes aquatiques, associée au bouleversement climatique, entraîne des proliférations de cyanobactéries de plus en plus fréquentes et intenses à l'échelle mondiale^[1]. Ces organismes photosynthétiques produisent des endotoxines (dermatotoxines, hépatotoxines et neurotoxines) qui constituent un réel danger pour les organismes cibles dont l'Homme^[2,3]. La surveillance des cyanobactéries et des cyanotoxines dans les eaux de surface constitue donc un enjeu majeur pour les autorités sanitaires.



Bloom de cyanobactéries dans l'étang de Pen Mur (Morbihan, France). (Photographie E Lance 2017).

Les microcystines (MCs) sont les cyanotoxines les plus couramment rencontrées en milieu naturel, et présentent un risque avéré pour l'Homme, avec de nombreux cas d'intoxications aiguës après baignade dans des milieux contaminés, après ingestion d'eau potable ou d'organismes aquatiques contaminés. Les MCs, ainsi que d'autres cyanotoxines comme les neurotoxines anatoxines font l'objet d'une réglementation quant à leurs teneurs dans les eaux récréatives et de boisson. Cependant, de récentes recherches ont montré que des cyanobactéries non productrices de cyanotoxines réglementées pouvaient également induire des effets toxiques. En effet, les cyanobactéries peuvent produire environ 600 oligopeptides appartenant à différentes familles structurales^[4,5]. Ainsi, en milieu naturel, une importante diversité de métabolites (cyanotoxinome et cyanopeptidome) peut être retrouvée lors d'un bloom. Les effets des différentes familles de cyanopeptides sur le biote ont été peu étudiés, en partie à cause du manque de standard analytique commercialisé, mais de récentes études suggèrent des niveaux de toxicité au moins similaires à ceux des cyanotoxines réglementées^[4,5].

Le projet de thèse a pour objectif de produire des données de toxicité cellulaire nouvelles sur différentes familles de cyanopeptides afin de les comparer à ceux des MCs, et d'évaluer la pertinence de leur considération dans une future évolution réglementaire. Pour cela, une approche originale de type EDA (*Effect directed analysis*) est proposée afin de répondre successivement à 4 questions scientifiques qui jalonnent le déroulé de la thèse :

- I. Quels extraits moléculaires de souches de cyanobactéries présentent les cyanopeptidomes les plus toxiques ?
- II. Parmi les extraits sélectionnés, quelles fractions moléculaires contiennent les familles de cyanopeptides les plus toxiques ?
- III. Quels sont les niveaux de toxicité des cyanopeptides d'intérêt identifiés et purifiés à partir des fractions toxiques ?
- IV. Quels sont les niveaux globaux de toxicité (de la souche productrice à la molécule purifiée) des cyanopeptides émergents en comparaison des MCs réglementées ?

L'évaluation de la toxicité des différentes familles de cyanopeptides sur le biote se fera via l'utilisation de trois lignées cellulaires de poissons représentatifs de nos cours d'eau (rainbow trout liver RTL-W1, carp leucocyte culture CLC, common carp brain CCB) et la mesure de plusieurs réponses cellulaires (viabilité, ERO, activité de phagocytose, capacité de cicatrisation...) par cytométrie en flux et/ou microscopie. A chacune des étapes, les

données de toxicité sur lignées de poissons seront analysées conjointement à celles issues de tests embryonnaire poisson et de tests cellulaires sur modèles mammifères réalisés par ailleurs dans le cadre du projet ANR MC-Tox (projet support de la thèse). Cette analyse permettra un interclassement des niveaux de toxicité des familles de cyanopeptides, pour comparaison avec les MCs réglementées et d'identifier les plus toxiques. Le projet de thèse ToxCel a ainsi pour objectif de produire des données d'écotoxicité cruciales (LC50, NOAEC) pour des cyanopeptides émergents, afin d'évaluer la pertinence d'une future évolution réglementaire.

2. Environnement de la thèse

La thèse se déroulera au sein de l'UMR SEBIO (Université de Reims). Le financement de la thèse sera assuré par l'URCA et le projet ANR MC-Tox (MNHN/Institut PASTEUR/SEBIO).

3. Compétences souhaitées

Diplôme de master 2 en écotoxicologie ou sciences environnementales ou biologie cellulaire. Des compétences en culture cellulaire, cytométrie en flux et biostatistiques seront appréciées.

4. Candidature (Date limite de candidature : 3 juillet 2023)

Le dossier de candidature doit comprendre un CV, une lettre de motivation, les relevés de notes de M1 et M2 (si disponible) et au moins une lettre de recommandation. Le dossier est à envoyer par mail, en un seul fichier, aux adresses suivantes : claudia.cosio@univ-reims.fr, emilie.lance@univ-reims.fr, iris.barjhoux@univ-reims.fr

Bibliographie :

- [1] Paerl, H. W.; Otten, T. G.; Kudela, R. Mitigating the Expansion of Harmful Algal Blooms Across the Freshwater-to-Marine Continuum. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, *52* (10), 5519–5529. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05950>.
- [2] Buratti, F. M.; Manganeli, M.; Vichi, S.; Stefanelli, M.; Scardala, S.; Testai, E.; Funari, E. Cyanotoxins: Producing Organisms, Occurrence, Toxicity, Mechanism of Action and Human Health Toxicological Risk Evaluation. *Archives of Toxicology*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1913-6>.
- [3] Svirčev, Z.; Lalić, D.; Bojadžija Savić, G.; Tokodi, N.; Drobac Backović, D.; Chen, L.; Meriluoto, J.; Codd, G. A. *Global Geographical and Historical Overview of Cyanotoxin Distribution and Cyanobacterial Poisonings*; Springer Berlin Heidelberg, 2019; Vol. 93. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02524-4>.
- [4] Janssen, E. M. L. Cyanobacterial Peptides beyond Microcystins – A Review on Co-Occurrence, Toxicity, and Challenges for Risk Assessment. *Water Research*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.12.048>.
- [5] Welker, M.; Von Döhren, H. Cyanobacterial Peptides - Nature's Own Combinatorial Biosynthesis. *FEMS Microbiology Reviews*. *FEMS Microbiol Rev* July 2006, pp 530–563. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00022.x>.