

Exploration de la dynamique des modulations du réseau métabolique hépatique lors de l'exposition à un contaminant perfluoré émergent

Mots clés : toxicologie, effets métaboliques, contaminant alimentaire, réseaux métaboliques, bio-informatique, modèles cellulaires, métabolisme hépatique, métabolomique

Encadrants & personnes à contacter pour la candidature :

Dr. Daniel Zalko, toxicologue (daniel.zalko@inra.fr)

Dr. Nathalie Poupin, bio-informaticienne (nathalie.poupin@inra.fr)

Unité & équipe d'accueil : UMR1331 INRA Toxalim, équipe E2 Métabolisme des Xénobiotiques (MeX).

Le co-encadrement de la thèse et le profil pluridisciplinaire de l'équipe d'accueil permettront au doctorant de bénéficier de compétences à la fois en toxicologie et métabolisme des contaminants alimentaires (D. Zalko & N. Cabaton) et en bio-informatique et modélisation mathématique (N. Poupin & F. Jourdan).

Lieu de la thèse : INRA Toxalim, 180 chemin de Tournefeuille, 31027 TOULOUSE

Description du projet :

Le projet de thèse proposé vise à étudier les effets métaboliques (au niveau hépatique) induits par l'exposition prolongée aux contaminants alimentaires de la famille des composés perfluorés (PFAS : Perfluorinated Alkylated Substances). Les composés perfluorés sont des contaminants alimentaires utilisés dans de nombreuses applications industrielles et auxquels les consommateurs sont de ce fait exposés quotidiennement. La toxicité fortement suspectée de ces composés, et plus particulièrement celle du PFOA (acide perfluorooctanoïque), un des représentants principaux de cette famille, pose aujourd'hui des questions majeures de santé publique. Plusieurs études suggèrent que le PFOA aurait des effets hépatotoxiques et cancérigènes, impliquant l'activation du récepteur nucléaire PPAR α , mais des données plus complètes sur ses effets métaboliques sont nécessaires pour l'évaluation des dangers associés à cette molécule. L'enjeu de ce projet de thèse est d'explorer l'ensemble des voies métaboliques hépatiques altérées lors de l'exposition à différentes doses de PFOA. Pour cela, nous proposons de travailler sur un modèle cellulaire hépatique humain (lignée cellulaire HepaRG) et d'utiliser de manière combinée différentes approches omiques (transcriptomique, métabolomique, lipidomique) et des approches plus ciblées de toxicologie et biochimie afin de caractériser le métabolisme des cellules. Ces données seront générées à différents temps d'exposition et analysées par des méthodes *in silico* de modélisation sous contraintes avec l'objectif de modéliser l'évolution du réseau métabolique au cours de l'exposition. Cela permettra d'identifier les voies métaboliques qui sont altérées en fonction des scénarii d'exposition et de comprendre la séquence de mise en place de ces modulations. À terme, l'approche développée dans ce projet pourra être appliquée pour l'étude des effets d'autres composés perfluorés, contribuant à l'évaluation du risque lié à l'ensemble de cette famille.

Méthodes utilisées et compétences développées dans le projet :

Biologie cellulaire, méthodes de biochimie et biologie moléculaire (mesure d'activités enzymatiques, expression génique, métabolisme), métabolomique par spectrométrie de masse et RMN, méthodes mathématiques pour l'étude du réseau métabolique cellulaire et le calcul des flux métaboliques (modélisation sous contraintes ...).

Profil du candidat recherché :

Médecin, pharmacien, vétérinaire, ingénieur ou universitaire avec de bonnes connaissances en toxicologie générale. Le candidat devra avoir des compétences solides en biochimie et en biologie cellulaire, ainsi que des connaissances en chimie analytique et la maîtrise des techniques de base en biologie moléculaire. Il (elle) devra montrer un intérêt pour les approches de biologie des systèmes

et de modélisation des réseaux métaboliques dans le cadre des études de toxicologie. À noter que pour ce qui est des étapes spécifiques de la modélisation bioinformatique, les compétences relatives à ce domaine existent dans l'équipe d'accueil.

Sélection des candidats :

Les candidats intéressés doivent contacter les responsables indiqués ci-dessus et leur fournir un CV, une lettre de motivation, le relevé des notes de M1 et M2, et les coordonnées de personnes référentes (encadrants de stages par exemple). La date limite pour l'envoi des candidatures est le 10 juin 2017.

Les candidats pré-sélectionnés à l'issue de cette 1^{ère} étape seront ensuite interviewés en direct ou en visio-conférence : il leur sera demandé de réaliser une analyse (orale et écrite) d'un article envoyé à l'avance. Cette 2^{ème} phase de sélection aura lieu entre le 1^{er} et le 15 juillet.