

## Soutenance de thèse

**Mercredi 19 Mai à 9h30**

**Salle des Actes - UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologique**

**15 Av. C. Flahault à Montpellier**

### **"Ligands environnementaux des récepteurs aux œstrogènes ; développement d'outils de biosurveillance".**

Par Arnaud PILLON, doctorant à HydroSciences Montpellier.

#### **Composition du jury :**

Bernard Jeggou, DR INSERM Rennes, Rapporteur  
Ana Soto, Professeur Tufts University, Boston Etats Unis, Rapporteur  
Selim Aït Aïssa, INERIS, Verneuil en Halatte  
Jean Claude Nicolas, DR INSERM, Montpellier  
Patrick Balaguer, CR INSERM, Montpellier, Co-directeur de recherche  
Claude Casellas, Professeur, Montpellier, Directeur de recherche

#### **Résumé**

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques, d'origine naturelle ou synthétique, susceptibles de modifier le fonctionnement d'une partie du système endocrinien et de provoquer des effets néfastes sur la santé d'un organisme ou de sa descendance. Parmi ces substances, les plus étudiées sont celles capables de se lier aux récepteurs aux œstrogènes (ERs) et d'induire ou moduler une réponse relayée par ce récepteur. Ces xéno-œstrogènes ou œstrogènes mimétiques proviennent essentiellement de l'industrie, de l'agriculture et des rejets urbains. Ils sont présents dans les eaux de surface, les sédiments de rivière et dans les effluents de station d'épuration. Par contre, si on commence à avoir des renseignements sur les effets environnementaux, les substances mises en cause sont rarement identifiées. De nombreux tests biologiques *in vivo* et *in vitro* ont été développés pour évaluer le potentiel d'un xéno-biotique à interagir avec le système endocrinien.

Afin d'améliorer les méthodes existantes et de permettre la détection et l'identification de ces xéno-œstrogènes environnementaux, nous avons établi des lignées cellulaires bioluminescentes à partir de cellules MCF-7 ou HeLa, dans lesquelles le gène rapporteur de la luciférase est exprimé sous le contrôle des œstrogènes. Ces modèles cellulaires nous ont permis de mesurer l'activité de xéno-œstrogènes et d'étudier la spécificité de ligands environnementaux pour les isotypes du récepteur aux œstrogènes humain (ER $\alpha$  ou ER $\beta$ ) ou le récepteur de la truite arc-en-ciel (rtER).

Pour étudier l'effet *in vivo* des xéno-œstrogènes, nous avons réalisé des xéno-greffes de ces cellules bioluminescentes chez la souris *nude* mâle. Ce modèle d'analyse nous permet de prendre en compte l'accumulation et le métabolisme dans l'organisme de ces xéno-œstrogènes.

Enfin, pour détecter et identifier les composés responsables de ces activités œstrogéniques dans les échantillons biologiques, nous avons mis au point une méthode de concentration et de purification spécifique des œstrogènes par du récepteur aux œstrogènes recombinant immobilisé sur sépharose.