

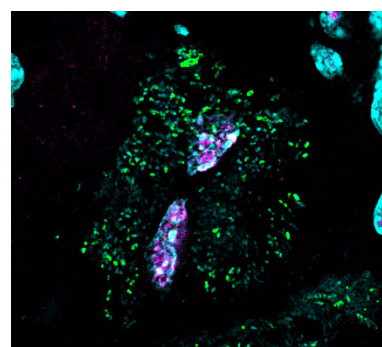
Sujet de thèse

Comment est-ce que des contaminants alimentaires exacerbent la génotoxicité des bactéries pendant l'infection urinaire

Laboratoires d'accueil : Toxalim (INRAE Toulouse) et IRSD (Inserm Toulouse).

Encadrants : Isabelle.Oswald@Inrae.fr et Jean-Philippe.Nougayrède@Inserm.fr

Problématique de la thèse : L'Homme est exposé à un large éventail de contaminants alimentaires et environnementaux, ainsi qu'à des infections bactériennes. En combinaison, ils peuvent favoriser l'inflammation et la mutagenèse, avec des effets à long terme sur la santé. Les bactéries qui infligent des lésions de l'ADN sont de plus en plus soupçonnées de promouvoir le processus de cancérisation. La plupart des études analysent des facteurs individuels pour leur (géo)toxicité spécifique, mais l'impact des expositions combinées aux facteurs infectieux et alimentaires reste largement inexploré. Ce projet de thèse vise à croiser exposome microbiologique et chimique, pour étudier l'effet combiné d'une infection avec des *Escherichia coli* génotoxiques (producteur d'une génotoxine, la colibactine) et des contaminants naturels, un élément trace métallique (le cadmium) et une mycotoxine (le déoxynivalenol), sur le cancer de la vessie. Ces contaminants sont présents dans l'alimentation, et sont excrétés dans l'urine des sujets exposés. L'exposition au cadmium a été liée au cancer de la vessie, et des études épidémiologiques signalent une corrélation entre les infections urinaires et ce cancer. Les deux équipes d'accueil de cette thèse ont récemment découvert que l'infection urinaire induit des dommages à l'ADN dans les cellules de la vessie, et que le DON exacerbe la génotoxicité de multiples génotoxiques, alimentaires ou bactériens. Ces données suggèrent que des contaminants retrouvés dans l'alimentation et dans l'urine, en combinaison avec l'infection urinaire, pourraient constituer de nouveaux facteurs de risque pour le cancer de la vessie.



Les *E. coli* (vert) induisent des dommages à l'ADN (pH2AX, magenta) dans les cellules vésicales pendant l'infection urinaire

L'objectif de la thèse sera de répondre aux questions suivantes :

Le DON et le cadmium modulent-ils la génotoxicité de *E. coli* sur des cellules vésicales in vitro ?

Quelles sont les voies et réseaux moléculaires impliqués ?

Quel est l'impact du DON et du cadmium sur des cellules vésicales in vivo dans l'urothélium pendant une infection urinaire ?

Ce projet développera des approches in vitro et in vivo pour examiner les interactions entre l'exposition à des contaminants et l'infection bactérienne sur les cellules vésicales, et la génotoxicité résultante. Des analyses -omiques permettront d'identifier des voies cellulaires perturbées et d'identifier de nouveaux *adverse outcome pathways*.

Les résultats permettront ainsi de mieux comprendre les effets combinés d'une exposition à des contaminants alimentaires et à des bactéries pathogènes, et l'impact potentiel sur la santé à long terme.

Laboratoires et encadrants : Le travail de thèse se déroulera sous la co-direction de Jean-Philippe Nougayrède (spécialiste de la microbiologie des *E. coli* génotoxiques, à l'Inserm IRSD, Toulouse) et de Isabelle Oswald (spécialiste des mycotoxines et du Cadmium, Inrae Toxalim, Toulouse)

Profil recherché : formation en microbiologie ou toxicologie, bonnes connaissances en biologie moléculaire.

Comment candidater : par email, envoyez CV motivation et classement master, avant le 15 Aout. En titre du mail utilisez « PhD uritox »

Références :

- Chagneau, C.V., Massip, C., Bossuet-Greif, N., Fremez, C., Motta, J.-P., Shima, A., Besson, C., Le Faouder, P., Cénac, N., Roth, M.-P., Coppin, H., Fontanié, M., Martin, P., Nougayrède, J.-P., Oswald, E., 2021. Uropathogenic *E. coli* induces DNA damage in the bladder. *PLoS Pathog* 17, e1009310. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009310>
- Garofalo, M., Payros, D., Penary, M., Oswald, E., Nougayrède, J.-P., Oswald, I.P., 2023. A novel toxic effect of foodborne trichothecenes: The exacerbation of genotoxicity. *Environ Pollut* 317, 120625. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120625>
- Le, T.-H., Alassane-Kpembi, I., Oswald, I.P., Pinton, P., 2018. Analysis of the interactions between environmental and food contaminants, cadmium and deoxynivalenol, in different target organs. *Sci Total Environ* 622–623, 841–848. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.014>
- Payros, D., Dobrindt, U., Martin, P., Secher, T., Bracarense, A.P.F.L., Boury, M., Laffitte, J., Pinton, P., Oswald, E., Oswald, I.P., 2017. The Food Contaminant Deoxynivalenol Exacerbates the Genotoxicity of Gut Microbiota. *MBio* 8. <https://doi.org/10.1128/mBio.00007-17>