

Offre de thèse (english below)

Titre : Impact d'une exposition chronique à un mélange de faibles doses de pesticides sur l'apparition de la maladie de Parkinson et du diabète de type 2 dans des modèles murins transgéniques, et étude des liens entre ces deux pathologies

Etablissement : Université de Montpellier

École doctorale : Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Spécialité : Biologie Santé

Unité de recherche : IGF - Institut de Génomique Fonctionnelle

Encadrement de la thèse : Safia COSTES (HDR, Montpellier) (<https://www.igf.cnrs.fr/index.php/fr/h-teams-fr/ht-dalle-renard-fr>)

Co-Directeur : Thierry BARON (HDR, Lyon)

Co-Encadrant : Jean-Noël ARSAC (Lyon)

Début de la thèse : janvier-février 2022

Date limite de candidature :

Mots clés : maladie de Parkinson, diabète, pesticides, alpha-synucléine

Profil et compétences recherchées : Master 2 ou équivalent

Description de la problématique de recherche :

De récentes données épidémiologiques rapportent un risque accru de développer la maladie de Parkinson (MP) chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2), suggérant une prédisposition génétique commune ou l'existence de mécanismes pathogéniques communs à ces deux pathologies (De Pablo-Fernandez 2018). L'alpha-synucléine, protéine amyloïdogénique centrale dans le développement de la MP, est aussi exprimée par les cellules beta pancréatiques, et joue un rôle délétère sur la sécrétion d'insuline et la survie de ces cellules (Geng 2011, Steneberg 2013). L'agrégation d'alpha-synucléine dans les îlots de patients DT2 (Steneberg 2013) ainsi que l'accumulation de sa forme phosphorylée en sérine 129 dans les cellules beta de patients atteints de synucléinopathie ou de DT2 (De Pablo-Fernandez 2018) renforcent l'intérêt d'élucider les mécanismes liant ces deux pathologies. En dépit de ces observations chez l'homme, l'étude des mécanismes moléculaires au niveau pancréatique dans un modèle murin de synucléinopathie n'a jamais été réalisée, et encore moins dans des conditions d'exposition alimentaire à un mélange de pesticides à faibles doses, pertinente au regard de l'évaluation des risques de l'alimentation humaine. Ce projet devrait ainsi nous permettre de répondre à deux questionnements majeurs pour la population : i) l'impact de telles expositions phytopharmaceutiques envers des maladies neurodégénératives et métaboliques; ii) le lien physiopathologique entre maladie neurodégénérative et diabète.

Objectif :

Lukowicz et al. (2018) a montré qu'un mélange de pesticides administré pendant 12 mois dans l'alimentation de souris aux doses journalières admissibles chez l'homme entraîne un surpoids, une intolérance au glucose, une hyperglycémie caractéristiques du diabète de type 2 (DT2) et une stéatose hépatique. Certaines données épidémiologiques suggèrent que le DT2 serait associé à un risque accru

de maladies d'Alzheimer et de Parkinson (MP). Par ailleurs plusieurs méta-analyses confirment le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et MP.

L'objectif de notre projet est d'évaluer l'impact neuropathologique et métabolique de ce mélange de pesticides chez des souris transgéniques qui expriment l'alpha-synucléine humaine (mutée A53T), protéine dont l'agrégation, accompagnée d'une phosphorylation en sérine 129, caractérise les lésions des patients atteints de maladies regroupées sous le terme de « synucléinopathies », comme la MP.

Méthodes et calendrier :

- Année 1-2: Exposition des souris transgéniques et contrôles à l'aliment enrichi avec le mélange de 6 pesticides (captan, boscalide, chlorpyrifos, thiachlopride, thiophanate et ziram) à partir de l'âge de 4 mois et pendant 6 ou 12 mois :

Nous utiliserons la lignée de souris transgéniques M83 exprimant l'alpha-synucléine humaine mutée A53T. Ce modèle murin, dont l'agrégation protéique est facilitée par la mutation, permettra d'évaluer l'impact du mélange sur la neuropathologie. Nos résultats préliminaires montrent la présence très précoce d'alpha-synucléine phosphorylée en sérine 129 dans les îlots pancréatiques des souris transgéniques.

Au cours de l'exposition : suivi de la prise alimentaire, des concentrations urinaires de pesticides, suivi hebdomadaire du poids corporel, tests de tolérance à l'insuline, au glucose et glycémie à jeun.

- Année 2 : Sacrifice et prélèvements post-mortem de cerveau, foie, tissu adipeux et pancréas (étude de la neurodégénérescence et de la neuroinflammation, recherche de l'agrégation de l'alpha-synucléine dans le cerveau et le pancréas, masse des cellules beta). Isolement d'îlots pancréatiques (analyses protéiques et fonction insulinosécrétoire).

- Année 3: Analyse et valorisation

Références bibliographiques :

1- Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Regnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, Lippi Y, Jamin EL, Martin JF, Naylies C, Canlet C, Debrauwer L, Bertrand-Michel J, Al Saati T, Théodorou V, Loiseau N, Mselli-Lakhil L, Guillou H, Gamet-Payrastre L (2018) Environ health Persp 126: 067007

2- Nicot S, Verchère J, Bélondrade M, Mayran C, Bétemps D, Bougard D, Baron T. (2019) FASEB J 33(11):12073-12086

3- Sargent D, Bétemps D, Drouyer M, Verchere J, Gaillard D, Arsac JN, Lakhdar L, Salvetti A, Baron T. (2018) Sci Rep 8(1):17563

4- Ruiz L, Gurlo T, Ravier MA, Wojtuszczyz A, Mathieu J, Brown MR, Broca C, Bertrand G, Butler PC, Matveyenko AV, Dalle S, Costes S. (2018) Cell Death Dis 9(6):600

5- Costes S (2018) Curr Opin Pharmacol 43:104-110

Contacts/Application :

Safia Costes : safia.costes@igf.cnrs.fr

Thierry Baron : thierry.baron@anses.fr

Pour appliquer, merci de fournir par email les documents suivants :

- Une lettre de motivation et un CV,
- La preuve des diplômes (niveau exigé master 2; pour les étudiants étrangers hors UE, le comité de l'ED devra rendre un avis sur le niveau de l'étudiant),
- Les relevés de notes des enseignements suivis depuis le début de vos études universitaires,
- Au moins deux lettres de recommandation. A minima, les rédacteurs doivent expliquer dans quel cadre ils ont connu le candidat, comment ils évaluent ses capacités et sa motivation pour la recherche,

ses capacités créatives, analytiques.... ses capacités et sa motivation pour la recherche, ses capacités créatives, analytiques.... donner également un classement pour l'étudiant (top 5%, 10%, 20%, 50%).

PhD offer

Title : Impact of a chronic exposure to a lowdose pesticide cocktail on Parkinson's disease and type 2 diabetes onset in transgenic mouse models, and study of the links between these two diseases

University : Université de Montpellier

Doctoral school : Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Speciality: Biologie Santé

Laboratory : IGF - Institut de Génomique Fonctionnelle

Thesis supervisor : Safia COSTES (HDR, Montpellier) (<https://www.igf.cnrs.fr/index.php/fr/h-teams-fr/ht-dalle-renard-fr>)

Co-supervisor : Thierry BARON (HDR, Lyon)

Co-supervisor : Jean-Noël ARSAC (Lyon)

Thesis beginning : janvier-février 2022

Keywords : Parkinson's disease, diabetes, pesticides, alpha-synuclein

Profile and skills required : Master or equivalent

Project description :

Recent epidemiologic studies report an increased risk of developing PD in subjects with T2D, suggesting shared genetic predisposition and/or shared pathogenic molecular mechanisms (De Pablo-Fernandez, 2018). The amyloidogenic protein alpha-synuclein, central in the development of PD, is also expressed in pancreatic betacells, where it plays a deleterious role for insulin secretion and survival (Geng, 2011; Steneberg, 2013). Aggregation of alpha-synuclein in pancreatic islets from subjects with T2D (Steneberg, 2013) and accumulation of its serine 129 phosphorylated form in beta-cells of subjects with synucleinopathies or T2D (De PabloFernandez, 2018; Martinez-Valbuena, 2018 and 2021) reinforce the interest to elucidate the molecular links between these two diseases. Despite these observations in humans, the molecular mechanisms have never been investigated in a mouse model of synucleinopathy, and even less under chronic dietary exposure to a low-dose of pesticides relevant to human feeding risks. This project will therefore allow us to answer two important concerns for the general population: i) impact of pesticides exposure on neurodegenerative and metabolic diseases; ii) the physiopathologic link between synucleinopathies and diabetes.

Objectives :

It has recently been shown that chronic dietary exposure (12 months) of mice to a low-dose pesticide cocktail leads to characteristics of type 2 diabetes (T2D) such as overweight, glucose intolerance and fasting hyperglycemia, as well as a liver steatosis (Lukowicz, 2018). Several epidemiologic studies suggest that T2D is associated with an increased risk of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Moreover, several meta-analysis confirm the link between professional exposure to pesticides and Parkinson's disease (PD). The aim of this project is to evaluate the neuropathologic and metabolic impact of a pesticide cocktail in a transgenic mouse model expressing human alpha-synuclein that recapitulates neuronal lesions in subjects with neurodegenerative diseases known as « synucleinopathies » such as PD.

Our project aims to elucidate (i) the potential role of exposure to a low-dose pesticide cocktail on the onset of synucleinopathy and type 2 diabetes in a mouse model and (ii) the molecular pathways commonly altered by pesticides in these two chronic diseases. In particular, impairment of autophagy will be explored since it is proposed as a common deleterious mechanism involved in neuronal and pancreatic beta-cell failure under pesticide exposure.

Methods and calendar:

- Months 4-22: Exposure of M83 transgenic mice expressing mutated human alpha-synuclein versus wild-type mice to food enriched with the mix of 6 pesticides (captan, boscalid, chlorpyrifos, thiachlopride, thiophanate and ziram) described by Lukowicz, 2018. Two month-old hemizygous mice and BL6/C3H mice will be exposed to the mix during 6 and 12 months. This calendar will allow us to evaluate the impact of the mix on cerebral and pancreatic integrity in these transgenic mice that only rarely and belatedly develop a motor disease (> 22 months of age) due to the aggregation properties of alpha-synuclein facilitated by the mutation. Food intake, urinary pesticide levels, body weight, motor and behavioral phenotype tests, insulin and glucose tolerance tests, fasting glycemia will be evaluated.
- Months 10-30: Mice will be sacrificed and tissues will be collected (brain, liver, adipose tissue, pancreas) to investigate histopathology, aggregation of alphasynuclein, beta-cell mass/apoptosis. Pancreatic islets will also be isolated (gene and protein analysis, insulin secretion).
- Months 24-30: Neurotransmitter analysis.
- Months 30-36: Final analysis and valorisation.

Bibliography :

- 1- Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Regnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, Lippi Y, Jamin EL, Martin JF, Naylies C, Canlet C, Debrauwer L, Bertrand-Michel J, Al Saati T, Théodorou V, Loiseau N, Mselli-Lakhal L, Guillou H, Gamet-Payrastre L (2018) Environ health Persp 126: 067007
- 2- Nicot S, Verchère J, Bélontrade M, Mayran C, Bétemps D, Bougard D, Baron T. (2019) FASEB J 33(11):12073-12086
- 3- Sargent D, Bétemps D, Drouyer M, Verchere J, Gaillard D, Arsac JN, Lakhdar L, Salvetti A, Baron T. (2018) Sci Rep 8(1):17563
- 4- Ruiz L, Gurlo T, Ravier MA, Wojtuszczyzn A, Mathieu J, Brown MR, Broca C, Bertrand G, Butler PC, Matveyenko AV, Dalle S, Costes S. (2018) Cell Death Dis 9(6):600
- 5- Costes S (2018) Curr Opin Pharmacol 43:104-110

Researchers to contact/Application:

Safia Costes : safia.costes@igf.cnrs.fr
Thierry Baron : thierry.baron@anses.fr

To apply, please provide by email the supporting documents below:

- A cover letter and a CV,
- A transcript of records for all years of study,
- Proof of diplomas (level required for master 2, for foreign students outside the EU, the doctoral school committee will have to give an opinion on the diploma level),
- A summary listing of the courses you have taken since the beginning of your university studies,
- At least two letters of recommendation. At a minimum, the referees must explain in what context they knew the candidate, and evaluation of their abilities and their level of motivation for research, their creative, analytical abilities Also give a ranking for the student (top 5%, 10% , 20%, 50%).