

AVIS DE PRESENTATION DE TRAVAUX EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

(Arrêté du 23 novembre 1988)

Madame Mathilde MUNIER

présentera ses travaux en vue de l'Habilitation à Diriger des Recherches,

spécialité **SCIENCES DE LA VIE**

sur le thème suivant :

**Etude du rôle des récepteurs couples aux protéines G (RCPG) hormonaux
dans le mode d'action des perturbateurs endocriniens (PE) ?**

le **04/10/2021 à 14h30**

lieu : **UFR Santé | Département Médecine | Salle C301-302 | 28 rue Roger Amsler | 49045 ANGERS cedex 01**

Le jury sera composé de :

Monsieur Nicolas CHEVALIER, PU-PH CHU de Nice, Rapporteur

Madame Karine CLÉMENT, PU-PH APHP Paris, Rapporteur

Monsieur Régis COUTANT, PU-PH CHU d'Angers, Examineur

Madame Pascale CRÉPIEUX, Directrice de Recherche CNRS INRAE Val de Loire, Rapporteur

Madame Virginie MIGEOT, PU-PH CHU de Poitiers, Examineur

Monsieur Patrice RODIEN, PU-PH CHU d'Angers, Directeur de Recherche

Résumé des travaux

Le défi et la priorité du 21^e siècle est de mieux comprendre les impacts qu'ont les humains sur l'environnement, et, en effet boomerang, leurs conséquences sur la santé humaine. Mes travaux de recherche s'articulent autour de la compréhension des mécanismes moléculaires d'action des perturbateurs endocriniens (PE) (composés chimiques exogènes qui altèrent la fonction du système endocrinien). Ils ont permis de mettre en évidence que les PE se comportent comme des modulateurs allostériques positifs ou négatifs des Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG) des hormones peptidiques (FSH, LH, hCG et INSL3) de l'axe Hypothalamus-Hypophyse-Gonades, en interagissant avec le domaine transmembranaire des récepteurs. Par ailleurs, le DDT (pesticide organochloré) agit comme un modulateur allostérique négatif biaisé des voies de signalisation intracellulaire associées au récepteur de la LH et de l'hCG, soulignant l'importance d'analyser l'impact des PE sur l'ensemble des voies de signalisation intracellulaire associées au récepteur étudié. Enfin, l'analyse des effets du bisphénol A ainsi que des phtalates DEHP et DBP seuls, aux concentrations retrouvées dans le liquide amniotique humain, a mis en évidence que ces molécules potentialisent la réponse à l'INSL3, alors qu'un mélange de ces trois molécules l'inhibe. Ce travail a montré qu'il peut être difficile, voir impossible, de prédire l'effet d'un mélange de composés à partir des informations sur le mode d'action de chacun testé individuellement. Aujourd'hui, mes projets de recherche visent à tester l'hypothèse selon laquelle les RCPG impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique et des maladies métaboliques pourraient être également des cibles des PE *via* trois axes. Le premier axe ambitionne d'étudier l'implication des PE dans la modulation de la signalisation intracellulaire des RCPG aux métabolites, avec l'exemple du récepteur aux acides gras FFAR1. Le deuxième axe tend à caractériser les effets des PE sur l'activité de RCPG impliqués dans le contrôle de l'apport énergétique, avec l'exemple du récepteur MC4R. Le troisième axe cherche à comprendre les conséquences d'une exposition aux PE dans un contexte physiopathologique : le maintien de la perte de poids après chirurgie bariatrique chez des patients obèses. En plus d'apporter un approfondissement de la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le lien entre l'exposition aux PE et la survenue de troubles métaboliques, ce projet pourrait aboutir au développement de tests de détection d'effet perturbateurs endocriniens basés sur la signalisation des RCPG.