

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) : Impact de l'arsenic environnemental sur la moelle osseuse : reprogrammation épigénétique, biomarqueurs intégrés et développement de nouvelles approches analytiques

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : **GUIDEZ**

Prénom : **Fabien**

Section CNU : **65**

Grade : **CRCN Inserm**

HDR : oui ☒ Date de soutenance : **20/10/2015** Discipline : **Sciences de la Vie et de la Santé**
l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : **UMR 1231 Inserm, UFR des Sciences de Santé, Université Bourgogne Europe, 7 bld Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex ; fabien.guidez@inserm.fr ; 03-80-39-34-40**

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : **UMR 1231 CTM Inserm/Univ. Bourgogne Europe ; Directeur : François Ghiringhelli / Équipe *Epigenetics, Epidemiology and Targeted therapy in Haematological Malignancies* (Epi2THM) ; Responsable : Mary Callanan**

Co-encadrant de thèse éventuel :

Nom : **Guilloteau**

Prénom : **Adrien**

Section CNU : **46.01**

Grade : **Praticien hospitalier (PH), sous-section santé publique**

HDR : ☒ non ; ☐ oui Date de soutenance : (adresse, courriel, téléphone) :

Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, UFR des Sciences de Santé, Université Bourgogne Europe, 7 bld Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex ; email : adrien.guilloteau@chu-dijon.fr ; numéro tel : néant

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : **UMR 1231 CTM Inserm/Univ. Bourgogne Europe ; Directeur : François Ghiringhelli / Équipe *Epigenetics, Epidemiology and Targeted therapy in Haematological Malignancies* (Epi2THM) ; Responsable : Mary Callanan**

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)
- localisation
- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu
- adresse courriel du contact scientifique
- titre du projet

¹ **ATTENTION** : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

- description du projet (2 pages maximum)
- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)
- connaissances et compétences requises

1) Nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

UMR 1231 CTM Inserm/Université Bourgogne Europe

Équipe *Epigenetics, Epidemiology and Targeted therapy in Haematological Malignancies* (Epi2THM)

2) Localisation

UMR 1231 Inserm, Equipe Epi2THM, UFR des Sciences de Santé, Université Bourgogne Europe, 7, boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex

3) Nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Directeur de thèse : Fabien Guidez

Co-Directeur de thèse : Adrien Guilloteau

4) Adresse courriel du contact scientifique

fabien.guidez@inserm.fr

5) Titre du projet

Impact de l'arsenic environnemental sur la moelle osseuse : reprogrammation épigénétique, biomarqueurs intégrés et développement de nouvelles approches analytiques

6) Description du projet (2 pages maximum)

Contexte et état de l'art

Le compartiment médullaire constitue une niche hautement spécialisée au sein de laquelle interagissent cellules souches hématopoïétiques (CSH), cellules stromales mésenchymateuses (CSM), ostéoblastes et adipocytes. Avec le vieillissement, l'expansion du tissu adipeux médullaire (*Bone marrow adipose tissue* : BMAT) modifie profondément cet écosystème en favorisant un basculement de la différenciation mésenchymateuse vers l'adipogenèse au détriment de l'ostéogenèse. Ce remodelage altère la qualité osseuse, perturbe le soutien de l'hématopoïèse et peut créer un microenvironnement permissif à l'émergence ou à la progression d'hémopathies malignes, dont la dynamique dépend étroitement des interactions avec la niche.

L'exposition chronique à l'arsenic inorganique, polluant environnemental associé à des pathologies cancéreuses et métaboliques, pourrait contribuer à ce déséquilibre. Cette exposition constitue un enjeu majeur de santé publique. Des données convergent vers un effet obésogène de l'arsenic (1), capable de perturber l'homéostasie lipidique et la différenciation adipocytaire. Dans la moelle osseuse, cet effet pourrait amplifier l'expansion du BMAT et reprogrammer les interactions métaboliques et paracrines au sein de la niche hématopoïétique. Les mécanismes précoces reliant l'exposition à faible dose et altérations épigénétiques et fonctionnelles restent toutefois insuffisamment caractérisés, notamment dans des modèles intégrant la complexité tridimensionnelle du microenvironnement.

Objectif

Ce projet vise à analyser l'impact de faibles concentrations environnementales d'arséniate et d'arsénite (AsV/AsIII, 10–100 nM), les principaux dérivés de l'arsenic présent dans l'environnement, sur la signalisation intracellulaire, l'organisation chromatinienne et la plasticité adipocytaire et hématologique de la moelle osseuse. L'objectif est d'identifier des biomarqueurs intégrés d'exposition

et d'effet, mesurables chez l'Homme, et de les relier à des approches analytiques innovantes combinant spectrométrie de masse et détection fluorescente, afin d'établir un continuum entre charge interne en arsenic, distribution cellulaire et effets biologiques précoces.

Travaux en cours et modèles d'étude

Les premiers travaux de l'équipe montrent que l'effet de l'arsenic inorganique est fortement dépendant du microenvironnement médullaire. Dans des organoïdes médullaires artificiels tridimensionnels associant cellules stromales et hématopoïétiques (2 et collaboration avec l'équipe du Dr N. Dulphy et Dr V. Bisio, Université Paris Cité), l'exposition chronique favorise un basculement pro-adipogénique marqué par une augmentation de PPAR γ total (facteur nucléaire clef de l'adipogenèse) et de son co-facteur CTCF (régulateur clef de la topologie de la chromatine), traduisant une réorganisation lipidique et chromatinienne dépendante des interactions paracrines et de la matrice extracellulaire. Parallèlement, dans les progéniteurs hématopoïétiques, l'arsenic altère l'axe épigénétique SETD2-H3K36me3 impliqué dans la stabilité génomique et active une réponse mitochondriale adaptative centrée sur MT-RNR2/humanine et la voie de signalisation JAK2/STAT3 (3). Des approches intégratives (RNA-seq, ATAC-seq, lipidomique, déjà réalisées) confirment un effet systémique associant dérégulation métabolique, reprogrammation épigénétique et activation pro-survie, susceptibles d'installer un état pré-pathologique silencieux capable propice à l'émergence des déséquilibres hématologiques.

Projet de thèse de doctorat :

L'hypothèse centrale est que l'exposition chronique à de faibles doses d'arsenic induit une reprogrammation précoce de la niche médullaire, couplant dérégulation lipidique, altérations épigénétiques et adaptation mitochondriale, de manière dépendante du contexte cellulaire. Cette reconfiguration implique les axes de signalisation FAK-MAPK/ERK-PPAR γ et JAK2/STAT3, les voies épigénétiques CTCF-PPAR γ et SETD2-H3K36me3, ainsi que la méthylation de l'ADN susceptible de stabiliser des états transcriptionnels et une adaptation mitochondriale pro-survie MT-RNR2/Humanine-JAK2/STAT3. Elle se traduirait par une signature intégrée de biomarqueurs adipogéniques, de signalisation, épigénétiques et mitochondriaux, corrélée à la charge interne en arsenic.

Organisation du projet : deux axes structurants

Axe 1 – Adaptation cellulaire et reprogrammation de la niche

Cet axe vise à décrypter les mécanismes par lesquels l'arsenic reprogramme la niche médullaire. Il s'appuie sur des modèles 3D de niche pour analyser les voies de signalisation, les modifications chromatinienne et la méthylation de l'ADN, ainsi que l'adaptation mitochondriale et ses interactions avec les programmes transcriptionnels et métaboliques. Les biomarqueurs ainsi identifiés et validés dans nos modèles 3D contrôlés permettront de constituer un panel intégré robuste, transposable à l'analyse d'échantillons de patients et exploitable dans une perspective pleinement translationnelle. Cette approche reposera sur l'étude de prélèvements humains sélectionnés avec l'appui du réseau RHEMCO (Pr. Marc Maynadié) et du Centre de Ressources Biologiques (CRB) (Pr. Cédric Rossi) faisant partie de notre équipe Epi2THM, incluant cellules souches hématopoïétiques, leucémies aiguës et lymphomes. Les analyses porteront sur des aspirats médullaires, fractions CD34+, cellules stromales et sérums. Les signatures moléculaires obtenues seront corrélées à la quantification du tissu adipeux ainsi qu'aux paramètres cliniques hématologiques, afin d'évaluer leur pertinence biologique et pronostique.

Axe 2- Continuum exposition-effet

En complément direct de l'axe 1, qui définit et valide les signatures mécanistiques dans les modèles 3D de niche médullaire et dans les prélèvements cliniques, l'axe 2 vise à établir le lien quantitatif entre charge interne en arsenic et altérations biologiques observées. Cet axe analytique, développé en collaboration avec l'ICMUB (Pr. Bertrand Collin) et le laboratoire de toxicologie du CHU Dijon Bourgogne (Pr. Frédéric Lirussi), combinera la quantification de l'arsenic total et de sa spéciation par spectrométrie de masse à la mise au point d'approches fluorescentes innovantes permettant de visualiser l'arsenic au niveau cellulaire dans les modèles expérimentaux 3D et dans les échantillons cliniques (cellules souches hématopoïétiques, Leucémies aiguës myéloïdes et lymphomes).

Les données analytiques seront systématiquement corrélées, grâce aux compétences du Dr A. Guilloteau (RHEMCO), aux biomarqueurs identifiés dans l'axe 1 afin de construire un véritable continuum exposition-effet, intégrant mesure quantitative, localisation cellulaire et réponse moléculaire dans nos cohortes de patients. La validation croisée des approches massiques et fluorescentes garantira robustesse, traçabilité et reproductibilité.

À terme, l'intégration des deux axes permettra d'identifier des biomarqueurs combinés d'exposition et d'effet biologique, utiles pour la stratification des populations à risque et l'anticipation d'altérations médullaires et hématologiques liées à l'arsenic. Ce projet offrira également des outils analytiques et d'imagerie chimique transférables à d'autres contextes de toxicologie environnementale, tout en renforçant la compréhension du microenvironnement médullaire dans la physiopathologie des hémopathies malignes.

Références :

- (1) Ceja-Galicia ZA, Daniel A, Salazar AM, Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Díaz-Villaseñor A. Effects of arsenic on adipocyte metabolism : Is arsenic an obesogen? *Mol Cell Endocrinol.* 2017 ; 5;452:25-32. PMID: 28495457 Review.
- (2) Schell B, Zhao LP, M'Sibih I, Kalogeraki M, Kergaravat C, Lereclus E, Fenaux P, Adès L, Toubert A, Espéli M, Balabanian K, Clave E, Dulphy N, **Bisio V. Modeling mesenchymal stromal cell support to hematopoiesis within a novel 3D artificial marrow organoid system.** *Sci Rep.* 2025 Jul 2;15(1):23603. doi: 10.1038/s41598-025-07717-9.
- (3) Travaux en cours dans notre équipe

7) Financement – partie Recherche

[À compléter : montants acquis, sources et lignes budgétaires dédiées au fonctionnement (consommables, séquençage/plateformes, imagerie)]

Financements en cours :

2026 : ANR, AAPG2025 Epi-tinn PRC (Legoux/Benlagha/Guidez), 636k€ (36 mois)

Financements passés sur le projet :

2026 : Bourse de fin de thèse SFH 6mois 17k€

2022-5 : Labex LipSTIC Région Bourgogne Franche-Comté, bourse doctorale 45k€ et fonctionnement 10k€ annuel

2022-5: ANER Région Bourgogne Franche-Comté 47k€

2022 : BQR Université de Bourgogne 5k€

2017-2021 : Translational Cancer Research 2017, PRT-K AAP INCa (Dulphy/Ades/Balabanian/Guidez/Cayuela) 485,7 k€

8) Connaissances et compétences requises

Le ou la candidat·e devra être titulaire d'un Master 2 Recherche en biologie cellulaire, moléculaire et/ou physiologie, avec idéalement des connaissances en mécanismes des cancers et en voies de signalisation. Un stage expérimental de M1 est requis.

Une maîtrise des techniques de culture cellulaire est indispensable, et une expérience en différenciation ou en modèles 3D (organoïdes) constituera un atout. Une solide formation en biologie moléculaire (RT-qPCR, Western blot), en cytométrie en flux et en imagerie (immunofluorescence, confocal) est attendue.

Des notions en signalisation cellulaire et en épigénétique, ainsi que des compétences en analyses statistiques et un bon niveau d'anglais scientifique, sont nécessaires. Rigueur, autonomie et capacité d'analyse seront essentielles.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

La moelle osseuse est une niche dynamique où l'équilibre entre ostéogenèse, adipogenèse et hématopoïèse conditionne l'homéostasie tissulaire. L'expansion du tissu adipeux médullaire (*Bone marrow adipose tissue* : BMAT) avec l'âge altère ce microenvironnement et peut favoriser des déséquilibres hématologiques, voire l'émergence de leucémies et de lymphomes. L'exposition chronique à de faible dose d'arsenic inorganique, polluant associé à des pathologies cancéreuses et métaboliques, pourrait contribuer à ce remodelage par un effet obésogène et une reprogrammation épigénétique.

Nos données montrent que, dans des organoïdes médullaires tridimensionnels, l'arsenic induit un basculement pro-adipogénique caractérisé par l'augmentation de PPAR γ et de son cofacteur CTCF, traduisant une réorganisation lipidique dépendante du microenvironnement. En parallèle, il perturbe l'axe épigénétique SETD2–H3K36me3 impliqué dans la stabilité génomique et active une réponse mitochondriale adaptative via MT-RNR2/Humanin et JAK2/STAT3. Des approches intégratives (RNA-seq, ATAC-seq, lipidomique) confirment un effet global associant dérégulation métabolique, altération chromatinienne et activation de mécanismes pro-survie.

Le projet vise à définir une signature intégrée de biomarqueurs adipogéniques, de signalisation, épigénétiques et mitochondriaux, mesurable dans des prélèvements humains et corrélée à la charge interne en arsenic. Il combine modèles 3D de niche, analyses mécanistiques ainsi que l'étude d'échantillons de patients, et intègre un axe analytique innovant associant spectrométrie de masse et détection fluorescente, afin d'établir un continuum exposition–effet et de mieux comprendre l'impact de l'arsenic sur la niche médullaire et les hémopathies malignes.

Bone marrow is a dynamic niche in which the balance between osteogenesis, adipogenesis, and hematopoiesis governs tissue homeostasis. Age-related expansion of bone marrow adipose tissue (BMAT) alters this microenvironment and may promote hematological imbalances, including the emergence of leukemia and lymphoma. Chronic low-dose exposure to inorganic arsenic, an environmental pollutant associated with cancer and metabolic disorders, may contribute to this remodeling through obesogenic effects and epigenetic reprogramming.

Our data show that in three-dimensional bone marrow organoids, arsenic induces a pro-adipogenic shift characterized by increased PPAR γ expression and upregulation of its cofactor CTCF, reflecting a microenvironment-dependent lipid reorganization. In parallel, arsenic disrupts the epigenetic SETD2–H3K36me3 axis involved in genomic stability and activates an adaptive mitochondrial response through MT-RNR2/Humanin and JAK2/STAT3 signaling. Integrative approaches combining RNA-seq, ATAC-seq, and lipidomics confirm a global effect linking metabolic dysregulation, chromatin remodeling, and activation of pro-survival pathways.

This project aims to define an integrated signature of adipogenic, signaling, epigenetic, and mitochondrial biomarkers measurable in human samples and quantitatively correlated with internal arsenic burden. It combines 3D niche models, mechanistic analyses, patient samples studies, and an innovative analytical strategy integrating mass spectrometry and fluorescent detection to establish an exposure–effect continuum and to better understand the impact of arsenic on the bone marrow niche and malignant hematological disorders.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

2 choix possibles maximum –les intitulés sont ceux d'ABG).

Ex : vous ne pouvez pas sélectionner uniquement informatique lorsqu'il est indiqué informatique, électronique :

- ☒ Biologie
- ☒ Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Moelle osseuse ; niche hématopoïétique ; BMAT ; cellules souches mésenchymateuses ; arsenic ; organoïdes 3D ; épigénétique ; pollution