

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 642

Ecole doctorale Végétal, Animal, Aliment, Mer, Environnement

Spécialité : « *Bioanalyses, chimie analytique et environnementale* »

Par

Loïc PLESSIS

Identification de métabolites microalgaux avec effets cytotoxiques, inflammatoires ou anti-inflammatoires, via des modèles cellulaires de peau humaine

Thèse présentée et soutenue à l'École Centrale de Nantes, le 2 juillet 2025

Unité de recherche : **Physiologie et Toxines des microalgues toxiques et nuisibles (IFREMER) et Laboratoire de Biologie Cutanée (Groupe Rocher)**

Rapporteurs avant soutenance :

Marie-Yasmine DECHRAOUI-BOTTEIN Professeure des universités, ECOSEAS, Université Nice Côte d'Azur
César MATTEI Maître de conférences, INSERM U1083, Université d'Angers

Composition du Jury :

Présidente : Catherine ROULLIER Professeure des universités, ISOMer, Nantes Université

Examinatrice : Nathalie BOURGOUGNON Professeure des universités, EMR CNRS 6076, Université Bretagne sud

Dir. de thèse : Philipp HESS Docteur, Responsable Unité PHYTOX, IFREMER Nantes

Invités

Damien REVEILLON Docteur, Cadre de recherche, METALG, Unité PHYTOX, IFREMER Nantes
Stéphanie BREDIF Responsable du Laboratoire de Biologie Cutanée, Groupe Rocher

Titre : Identification de métabolites microalgaux avec effets cytotoxiques, inflammatoires ou anti-inflammatoires, via des modèles cellulaires de peau humaine

Mots clés : *Ostreopsis cf. ovata*, *Vulcanodinium rugosum*, *Cylindrotheca fusiformis*, purification

Résumé : Il existe une forte dualité dans l'étude des microalgues. Certaines espèces, toxiques ou nuisibles, représentent un risque majeur pour l'environnement et la santé humaine, tandis que d'autres, valorisables, produisent des métabolites bioactifs à fort potentiel industriel. Parmi les espèces toxiques, les dinoflagellés *Ostreopsis cf. ovata* et *Vulcanodinium rugosum* peuvent provoquer des irritations cutanées lors de leurs efflorescences. À l'inverse, des espèces valorisables comme *Dunaliella salina*, *Tetraselmis suecica* et *Cylindrotheca fusiformis* présentent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes d'intérêt pour la peau. En combinant des approches de chimie analytique, de purification et de bioessais cellulaires, ce projet de thèse a cherché à identifier les métabolites impliqués dans ces effets.

Les extraits d'*O. cf. ovata* ont révélé une cytotoxicité corrélée à la présence d'ovatoxines (OVTX), et les cinq analogues (OVTX-a à -e), purifiés par chromatographie, ont montré une toxicité du même ordre de grandeur que celle de la palytoxine. L'analyse d'échantillons environnementaux et d'extraits de *V. rugosum* a mis en évidence l'implication probable de la portimine A dans une épidémie de lésions cutanées au Sénégal. Cette toxine induit une cytotoxicité et une inflammation sur les kératinocytes humains via l'activation de l'inflammasome NLRP1 par un stress ribotoxique. Enfin, un fractionnement bio-guidé des trois microalgues valorisables, associé à une déréplication par réseaux moléculaires, a permis d'identifier, chez *C. fusiformis*, des acides aminés N-acylés susceptibles de contribuer aux effets anti-inflammatoires observés.

Title : Identification of microalgal metabolites with cytotoxic, inflammatory or anti-inflammatory effects, using cellular models of human skin

Keywords : *Ostreopsis cf. ovata*, *Vulcanodinium rugosum*, *Cylindrotheca fusiformis*, purification

Abstract : There is a strong duality in the study of microalgae. Some species, toxic or harmful, pose major risks to the environment and human health, while others, considered valorized, produce bioactive metabolites with promising industrial potential. Among the toxic species, the dinoflagellates *Ostreopsis cf. ovata* and *Vulcanodinium rugosum* can cause skin irritation during blooms. Conversely, valorized species such as *Dunaliella salina*, *Tetraselmis suecica*, and *Cylindrotheca fusiformis* exhibit anti-inflammatory and antioxidant properties of interest for skin care. By combining approaches in analytical chemistry, purification, and cellular bioassays, this PhD project aimed to identify the metabolites that are responsible for the reported cutaneous effects. Extracts of *O. cf. ovata* showed cytotoxicity correlated with the presence of ovatoxins (OVTXs),

and the five analogues (OVTX-a to -e), purified by chromatography, exhibited toxicity of the same order of magnitude as that of palytoxin. Toxicological analysis of environmental samples and *V. rugosum* extracts revealed the likely involvement of portimine A in an outbreak of acute skin dermatitis in Senegal. This toxin induced cytotoxicity and inflammation in human keratinocytes via activation of the NLRP1 inflammasome triggered by ribotoxic stress. Finally, a bio-guided fractionation of the three valorized microalgae, coupled with a molecular networking-based dereplication strategy, led to the identification in *C. fusiformis* of N-acyl amino acids, suspected to contribute to the observed anti-inflammatory effects.