

## **TITRE**

Détection et évaluation des effets endocrines de composés médicamenteux anti-inflammatoires sur les récepteurs aux corticostéroïdes chez le Médaka

## **RESUME**

Ce projet de recherche sera développé au sein de l'unité INRA SCRIBE (Rennes), de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon et de la Société Watchfrog (Paris), et sera dédié à l'étude des molécules d'origine médicamenteuse présentes dans l'environnement et l'alimentation et susceptibles d'interagir avec le système corticoïde des poissons.

De plus en plus d'études montrent dorénavant la présence de molécules d'origine médicamenteuse (anti-inflammatoires, hormones issues des contraceptifs, anticancéreux, antibiotiques donnés en grande quantité au bétail ...) dans les eaux usées, et les eaux des rivières. Parmi les activités associées à ces molécules, de récents travaux montrent clairement la présence de composé à activité agonistes des récepteurs aux corticostéroïdes. .

Le projet proposé vise à mettre en évidence les effets perturbateurs endocriniens sur le récepteur GR de certains corticostéroïdes naturels ou synthétiques et de molécules médicamenteuses que l'on retrouve dans les rejets d'eau usée et dans les rivières. Notre stratégie consistera à s'appuyer pour des études sur un poisson modèle transgénique, le médaka (*Oryzias latipes*), dans lequel l'expression du gène codant pour la GFP constitue un marqueur de la présence de molécules à effet perturbateur endocrinien sur le GR. Compte tenu de la nature de ces molécules contaminantes, le plus souvent associées à des traitements anti-inflammatoires, nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets sur le système immunitaire du poisson. Pour accroître nos chances de succès, différentes constructions de transgènes seront testées avec différents systèmes de promoteurs et leur efficacité d'expression sous régulation glucocorticoïde sera comparée. Une partie importante du projet portera sur la validité du système : Nous vérifierons que l'effet sur l'expression de la GFP est associé à des perturbations de l'expression de gènes régulés par les glucocorticoïdes et nous développerons un autre modèle de médaka transgénique destiné à confirmer l'implication spécifique du GR dans l'analyse des composés perturbateurs endocriniens. Enfin, un premier criblage de différentes molécules purifiées ou en mélange sera réalisé à l'aide de ces outils.

Au bilan, ce projet cherchera à apporter des réponses pertinentes quant aux interactions entre des molécules issues de résidus médicamenteux et les récepteurs glucocorticoïdes chez les poissons. Il permettra le développement d'un outil original pour la mise en évidence de ces effets, ce qui semble indispensable si l'on souhaite correctement évaluer les risques posés par ces résidus de médicaments présents dans les eaux usées.

## **MOTS CLES**

Mécanismes d'actions, corticostéroïdes mimétiques, récepteurs glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, médicaments anti-inflammatoire, interactions, gènes cibles hormono-régulés, médaka