



PNRPE

PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS

**EFFETS À LONG TERME DE LA
MYCOTOXINE ZEARALENONE SUR LE
DEVELOPPEMENT PATHOLOGIQUE DE
TISSUS HORMONO-DEPENDANTS :
TESTICULE, PROSTATE**

Eléments factuels

⊙ Financeurs:

⊙ PNRPE: 49 K€

⊙ Inserm: 71 K€

⊙ PNRA: 60 K€

⊙ UNSA (université Nice Sophia-Antipolis): 20 K€

⊙ Partenaires

⊙ Partenaire 1, M. Benahmed, Inserm U895, Nice
(coordinateur)

⊙ Partenaire 2, JF Michiels, CHU de Nice

⊙ Durée du projet: 36 mois

⊙ Budget: 49 K€

⊙ Frais fonctionnement

Problématique

⊙ Exposition in utero et/ou néonatale à estrogéno-mimétiques

⊙ => genèse de pathologies chez homme/femme :

⊙ infertilité

⊙ cancers hormonodépendants (testicule, prostate, sein).

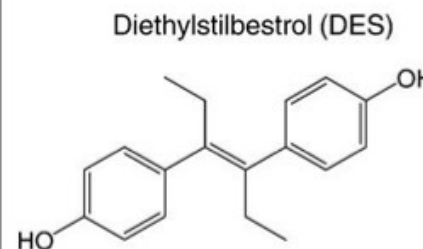
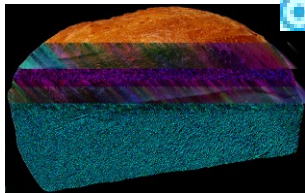
⊙ Zéaralénone (ZEA):

⊙ mycotoxine

⊙ activité estrogénique

⊙ présente dans:

⊙ aliments de l'adulte et de l'enfant (céréales du petit-déjeuner, pain, pâtes...)



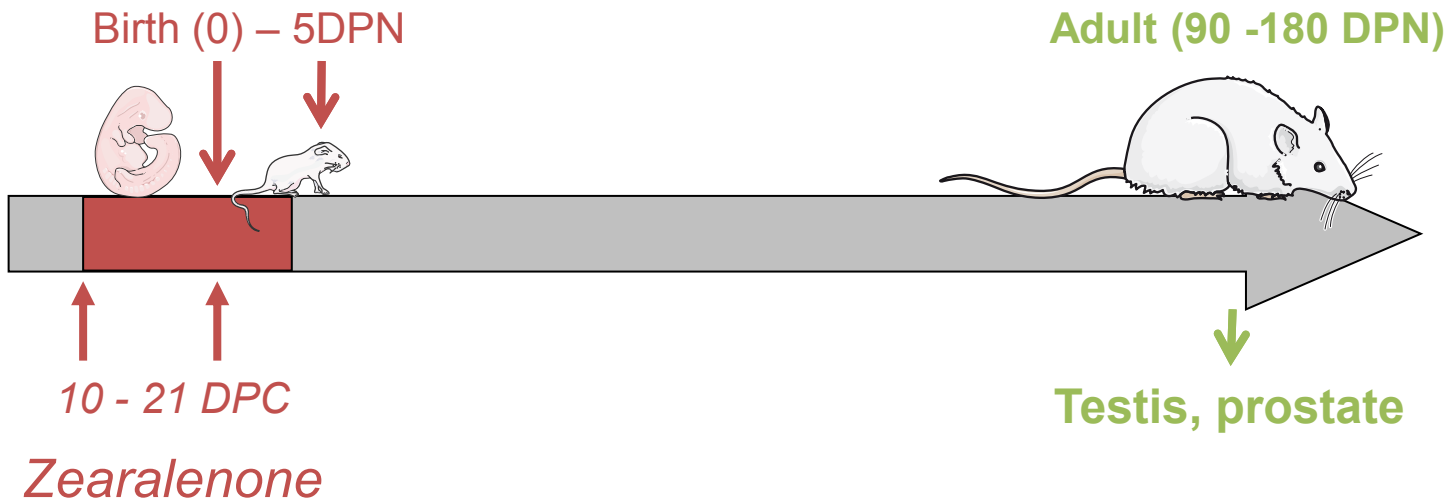
Objectifs

Apprécier le danger que représente pour la santé humaine la présence de zéaralénone dans l'alimentation

- ⊙ Développer un modèle expérimental
- ⊙ Disséquer les mécanismes d'action
- ⊙ Générer des biomarqueurs
- ⊙ Utiliser les biomarqueurs sur des tissus humains pathologiques

Protocoles

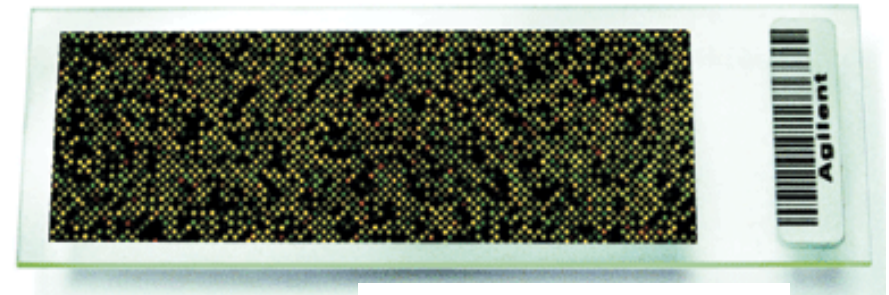
- ⊙ Développer un modèle expérimental
 - ⊙ Exposition période fœtale (JPN 10-21)
 - ⊙ Exposition période post-natale (PND 1-5)
 - ⊙ Identifier perturbation hormonale : comparaison ZEA à un estrogène classique (estradiol benzoate)



Protocoles

⊙ Décrypter les mécanismes d'action:

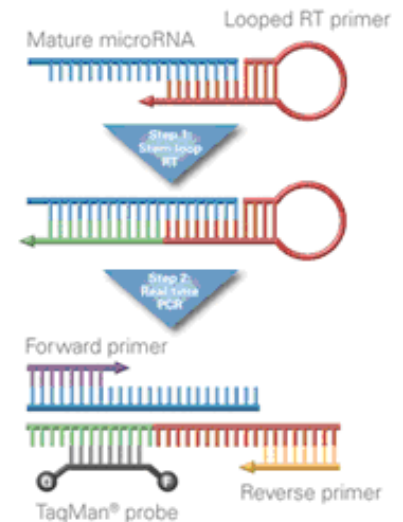
- ⊙ Transcriptome: puces Agilent pangénomiques
- ⊙ Méthylome: puces Agilent CpG island



⊙ Gènes candidats:

⊙ Remodelage chromatine

⊙ miRNA: Taqman



Protocoles

⊙ Implication chez l'humain:

- ⊙ => Génération de biomarqueurs
- ⊙ Biomarqueurs recherchés dans tissus humains pathologiques => lien entre exposition ZEA molécules et pathologies humaines?

⊙ Analyse fonctionnelle

- ⊙ Transfection siRNA, plasmide, miRNA in vitro (lignées Sertoli, germinales, prostate)
- ⊙ Pour les gènes les plus pertinents transfection in vivo (lentivirus)

Résultats attendus

- ⊙ Démontrer implication de ZEA dans pathologies testiculaires et prostatiques
- ⊙ Confirmer/infirmer l'hypothèse de Barker => mettre en évidence périodes de vulnérabilité comme l'enfance
- ⊙ Décrypter mécanismes d'action
 - ⊙ => générer biomarqueurs utilisables en pathologie humaine
 - ⊙ Utilisation banque de tissus (testicule, prostate) permettant de signer la composante "environnementale"



Difficultés préssenties

- ⊙ CpG island Agilent rat
 - ⊙ Pas encore commercialisé
 - ⊙ -> alternative Puce à façon programme e-array

Calendrier prévisionnel

- ⊙ **Mois 1-6:**
 - ⊙ traitement animaux, analyse phénotypique
- ⊙ **Mois 7-12:**
 - ⊙ traitement animaux, purification cellules, études gènes candidats
- ⊙ **Mois 13-18:**
 - ⊙ transcriptome, profil miRNA, études gènes candidats
- ⊙ **Mois 19-24:**
 - ⊙ traitement animaux, purification cellules, études gènes candidats, transcriptome, profil miRNA
- ⊙ **Mois 25-30:**
 - ⊙ transcriptome, profil miRNA, études gènes candidats, analyse fonctionnelle, analyse sur les tissus humains pathologiques
- ⊙ **Mois 31-36:**
 - ⊙ analyse fonctionnelle, analyse sur les tissus humains pathologiques