ADIPOTOX : Interaction des substituts du bisphénol A avec la physiologie des adipocytes humain

Odile POULAIN-GODEFROY[1,2] ; Audrey LELOIRE[1,2] ; Stéphane LOBBENS[1,2] , Julie MAILLET[1,2] , Mickaël CANOUIL[1,2] , Véronique DHENNIN[1,2] , Delphine ALLORGE[3,2], Loïc YENGO[1,2] , Stéphane CAUCHI[1,2] & Philippe FROGUEL[1,2]

1- CNRS UMR8199, Institut Pasteur de Lille, EGID **2**- Université Lille Nord de France, Lille **3**- EA4483

Contact : odile.poulain@good.ibl.fr

Introduction

Le bisphénol A (BPA) et les phtalates sont des composés présents dans notre environnement, utilisés comme plastifiants et dans de nombreux procédés de chimie industrielle. Ils ont été récemment suspectés d'être responsables de l'épidémie de maladies métaboliques. En effet, il a été montré que le BPA et les phtalates interagissent avec l'adipogénèse et peuvent induire des modifications épigénétiques. Cependant, pour contourner les lois restrictives appliquées à son utilisation, les industriels ont commencé à utiliser différents substituts du BPA, pour lesquels les effets potentiellement délétères sur la santé sont peu documentés.

Objectifs

Plusieurs voies métaboliques ont été décrites comme cibles du BPA et des phtalates. Pour caractériser au mieux les similarités ou divergences entre ces produits et les substituts utilisés, notre objectif est de déterminer leurs gènes cibles dans un modèle d'adipocytes primaires humains par une approche génomique, en nous focalisant en parallèle sur des données d'expression (mRNA), les facteurs qui peuvent réguler cette expression (miRNA) et les marqueurs épigénétiques (met DNA).

Méthodologie à mettre en œuvre

Des bisphénols (BPA, BPF et BPS) ou du di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) seront ajoutés lors de la différenciation d'adipocytes primaires humains provenant de donneuses non diabétiques (Lonza). L'expression génique (ARNm), le profil d'expression des microARN (miARN) ainsi que les sites de méthylation de l'ADN seront évalués à l'aide de puces à ADN. Les effets délétères de ces composés sur la différenciation et la physiologie des adipocytes seront analysés par la combinaison des niveaux d'expression des ARNm, des miARN et des sites de méthylation. Les voies métaboliques concernées seront déterminées par l'utilisation du logiciel IPA (Ingenuity Pathway Analysis). Une validation par qPCR des gènes les plus dérégulés sera effectuée.

Retombées attendues

Nous espérons 1) pouvoir étayer une différence ou une similitude d'effets entre le BPA et ses substituts, 2) caractériser sur le génome humain des biomarqueurs d'exposition et/ou d'effets de ces différents composés. Ces données pourront être par la suite utilisées pour développer des tests de toxicité sur des cellules humaines et permettront d'élucider les mécanismes impliqués. En particulier, nous prévoyons par la suite de cribler des banques de tissus de patients obèses pour déterminer une association potentielle de ces marqueurs avec l'insulino-résistance.