

2010-065 – MELBA - Obesity-linked metabolic disturbances in mice exposed to low doses of bisphenol A or its substitute bisphenol S: multi-organs study - Role of the nuclear receptor ERRA

Marie-Christine Chagnon
Université de Bourgogne, Dijon

Résumé :

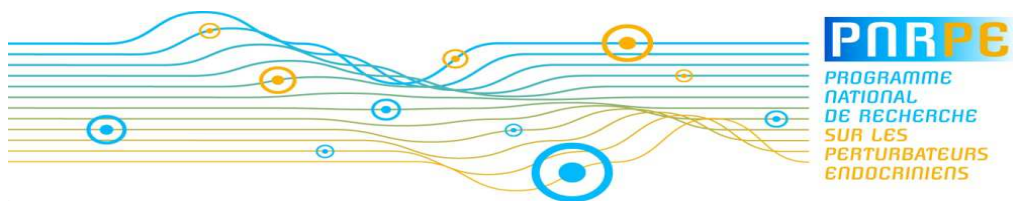
Le bisphénol A (BPA) est un monomère utilisé dans l'industrie pour la polymérisation des plastiques (polycarbonate) et des résines époxy présentes dans les boîtes de conserves et les pansements dentaires. Le BPA est un perturbateur endocrinien, il se lie aux récepteurs aux estrogènes et entraîne des dysfonctionnements de l'appareil reproducteur chez les rongeurs. Des études ont montré que le BPA avait des effets néfastes autres ; dommage hépatique, altération de la fonction intestinale et implication dans la mise en place de l'obésité. Au cours d'une étude préliminaire, les partenaires 1.1 et 1.2 ont montré une augmentation de la prise de poids (50%) lors d'une exposition périnatale en BPA des souris, corrélée à l'augmentation de leur masse grasse, quelle que soit la dose, pour les souris mâles. *In vitro*, le BPA se lie à l'ERR α , un récepteur impliqué dans le métabolisme des lipides. Les recherches sont focalisées sur les effets toxiques du BPA mais peu de données sont disponibles sur le BPS, molécule de substitution du BPA. Ce projet vise par une approche intégrée et complémentaire à étudier l'impact à faible dose du BPA et du BPS sur le métabolisme des lipides chez la souris, le rôle de l'intestin, du foie, du tissu adipeux et du ERR α . Des souris transgéniques KO conditionnelles à l'intestin seront utilisées. Des études *in vitro* permettront d'approfondir les mécanismes moléculaires.

Ces nouvelles données serviront d'aide à la décision pour les gestionnaires du risque.

BPA is a synthetic agent used in polycarbonate plastic for food packaging and products as baby bottle or epoxy resins that lines food and beverage cans or dental sealants. BPA is an endocrine disruptor; it binds to estrogen receptors and affects the rodent reproductive tract in female and male offsprings.

Additional side effects of BPA include liver damage, alteration of intestinal function and obesity promoting effects. In a pilot study, partner 1-1/1-2 showed a body weight increase (up to 50%) of pups born to BPA-exposed dams related to body fat mass. The effect occurred whatever the doses used in male mice. In vitro, BPA bound to the Estrogen-Related Receptor α , involved in lipids absorption and metabolism. Researches focus on the BPA toxicities but in term of risk assessment, few studies are performed on its substitute (BPS), a structural similar compound on the market, with an estrogenic activity. The global project plans to check the hypothesis that perinatal low exposure (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d) to BPA/BPS could promote adult-onset obesity in mice and to investigate the role of three organs active in lipid homeostasis (intestine, liver, adipose tissues) taking into account the involvement of nuclear receptor ERRA. Experiments using intestine conditional ERRA -/- mice will be performed.

Investigations using in vitro models (primary cultures, human cell lines) will contribute to the understanding of molecular mechanisms. Food safety is a major concern for consumers and a great challenge for regulation authorities. This project will give new data on BPS, required by the legislation authorities.



Mots clefs :

Perturbateurs endocriniens, BPA, BPS, métabolisme des lipides, intestin, foie, tissu adipeux, cellules humaines et murines, souris ERRa KO, PXR et voies de détoxification

Durée : 36 mois

Organismes partenaires :

Laboratory of Nutrition Physiology, INSERM U866, Dijon

TOXALIM, INRA UMR1331, Sophia Antipolis