

THYDIS : MELANGES DE PERTURBATEURS THYROÏDIENS: EFFETS SUR LE DEVELOPPEMENT NEURONAL EMBRYONNAIRE

Demeneix Barbara A¹, Fini Jean-Baptiste¹, Le Mével Sébastien¹, Mughal Bilal¹.

¹ Evolution des régulations endocriniennes UMR 7221
MNHN/ CNRS, CP n°32 - 7 Rue Cuvier
75231 Paris CEDEX 5 France
Contact : demeneix@mnhn.fr

Introduction

La signalisation thyroïdienne agit comme un lien entre notre environnement et l'expression de réseaux de gènes contrôlant le développement embryonnaire du cerveau. Plusieurs données associent l'exposition aux mélanges de perturbateurs thyroïdiens au risque de pathologies neuro-développementales comme les troubles du spectre autistique. Le criblage de mélanges chimiques, pouvant modifier les **interactions gène/environnement**, devient donc urgent. Ces mélanges peuvent contribuer significativement à l'augmentation exponentielle des troubles neuro-développementaux qui engendrent des coûts socio-économiques énormes pour nos sociétés.

Ce projet très ciblé utilisera des modèles embryonnaires d'amphibien et de souris. Le premier sera utilisé pour un criblage rapide des effets **perturbateurs thyroïdiens** de mixtures décrites chez la femme enceinte. En plus de la conservation de la signalisation thyroïdienne et du développement cérébral au cours de l'évolution, il existe des fenêtres critiques de prolifération, migration ou différenciation cellulaires permettant un développement cérébral normal.

Après avoir défini des doses minimales et des **fenêtres critiques d'exposition**, le modèle souris sera utilisé pour des études phénotypiques et génomiques. Les mixtures seront testées sur un nombre restreint de souris gestantes.

Les résultats de ce projet permettront d'accroître la connaissance sur les substances chimiques affectant la signalisation thyroïdienne et les réseaux de gènes impliqués dans le développement cérébral.

En outre, les gènes cibles validés par qPCR pourront être utilisés pour générer des modèles mutants pour tester de nouvelles hypothèses sur les interactions gène/ environnement potentiellement à l'origine de troubles du développement neurologique.

Objectifs

L'objectif global de ce projet est de tester l'hypothèse selon laquelle il existe un lien direct entre l'exposition embryonnaire à des cocktails chimiques perturbateurs thyroïdiens et les troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre autistique (TSA).

Le premier objectif de ce projet est d'étudier le potentiel perturbateur thyroïdien d'une quinzaine de molécules chimiques retrouvées dans les fluides de femmes enceintes (sang, liquide amniotique...). Nous évaluerons leurs effets seuls ou en mixture.

La deuxième question à résoudre est de savoir comment l'exposition à des cocktails de produits chimiques au cours du développement précoce affecte, dans le tissu cérébral, l'expression des gènes de signalisation de la thyroïde et du développement du système nerveux.

Méthodologie à mettre en œuvre

Le travail est divisé en trois tâches sur trois ans:

- Tâche 1: Évaluation des effets d'un mélange chimique établi à partir des données épidémiologiques recueillies auprès des femmes enceintes sur le xénope. Deux mesures seront utilisées, l'expression du gène rapporteur GFP dans la larve de xénope pour évaluer le potentiel des substances seules ou en mixture, puis l'expression de gènes endogènes impliqués dans la signalisation thyroïdienne et /ou le développement neuronal.
- Tâche 2: Caractérisation de la fenêtre critique de l'exposition sur l'embryon de xénope.
- Tâche 3: Un protocole d'exposition sur le modèle de la souris gravide sera établi. Par RNAseq sur les cortex et cervelets des nouveau-nés, nous établirons une cartographie des gènes affectés suite à une exposition *in utero*

Retombées attendues

Les principaux résultats découlant de ce travail devraient constituer la base d'articles scientifiques à fort impact et générer des connaissances utiles aux organismes de réglementation et décision. L'exposition de deux modèles différents et complémentaires, à un mélange de produits chimiques, avant la formation de la glande thyroïde est une approche complètement nouvelle. Elle fournira des informations utiles pour les questions de santé publique car plusieurs données démontrent que cette période représente une fenêtre de vulnérabilité très sensible pour le développement neuronal. Ceci est particulièrement important car les défauts de développement neurologique représentent des défis sociétaux et économiques majeurs. Par exemple, les troubles du spectre autistique (TSA ou ASD Autism spectrum disorders) augmentent de manière exponentielle et inexplicée depuis une vingtaine d'années.

Ce projet apportera une contribution importante à la recherche sur les perturbateurs endocriniens et, par son approche analysant des interactions entre gènes et environnement, ouvrira le champ de nouvelles recherches visant à analyser le rôle de gènes dont l'expression est dérégulée après l'exposition aux mélanges chimiques. Ce projet fera la lumière sur l'étiologie et permettra d'informer sur la prévention des risques. Cela aidera les politiciens et les décideurs à avoir une vision plus précise et juste de l'impact d'une exposition précoce à des produits chimiques de l'environnement, ce qui est absolument nécessaire à une bonne évaluation des risques.