

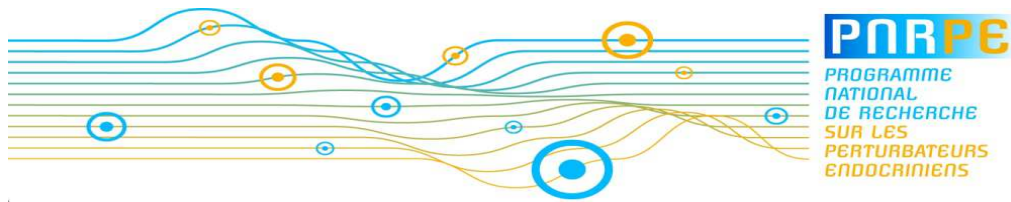
2010-033 – MIXEZ – Effet d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur le poisson zèbre

Nathalie Hinfrey (représenté par François Brion)
INERIS

Résumé :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des polluants largement présents dans l'environnement aquatique. Leurs effets sur la reproduction ont stimulé le développement et la mise en œuvre de tests d'évaluation des PE. Cependant, les tests *in vitro* et *in vivo* développés ont jusqu'à présent été utilisés pour évaluer les effets des molécules seules, bien que dans la réalité, les organismes soient rarement exposés à des composés seuls mais plutôt à des mélanges complexes de molécules. A l'heure actuelle, les études concernant les effets des mélanges de PE se sont principalement intéressées aux effets additifs des composés et notamment ceux mimant le 17 β -oestradiol. Toutefois, plusieurs manques ont pu être identifiés dans l'ensemble de ces études : seul un nombre limité de composés et de mélanges ont été testés, la plupart des essais existant sont basés sur une réponse ER α dépendante, au niveau moléculaire les études *in vivo* ne se sont intéressées qu'à la production de vitellogénine par le foie, et les effets de molécules activant le ER de manière ligand-indépendante n'ont pas été explorés. Le but de notre projet est donc d'acquérir des connaissances sur les effets *in vitro* et *in vivo* de mélanges de composés oestrogéniques (ligands du ER, activateurs du ER ligandindépendants, oestrogènes « indirectes », androgènes aromatisables) chez le poisson en utilisant des outils spécifiques du poisson zèbre. Ces outils spécifiques (bioessais gène rapporteur stable, poisson zèbre transgénique cyp19a1b-GFP) permettront d'adresser de nouveaux aspects des mélanges oestrogéniques, notamment en étudiant les effets des mélanges sur des mécanismes ER β - dépendants, en utilisant un modèle *in vivo* de screening dans un contexte neuro-glial (poissons zèbres transgéniques), et en utilisant des mélanges de composés oestrogéniques ayant des modes d'actions différents et peu étudiés.

Endocrine disruptors (EDCs) are widespread aquatic environment contaminants. Concern about their effects to reproductive health has stimulated the development and implementation of screening and testing procedures for EDCs. However, the in vitro and in vivo assays developed are often used to assess the effect of a single compound although in reality, organisms are rarely exposed to a single compound but rather to complex mixtures of compounds. To date, studies on EDCs mixtures have mainly focused on the potential additive effects of EDCs, especially chemicals that mimic 17- β -estradiol responses. However, in all these studies, several gaps have been identified: only a limited range of compounds and mixtures has been tested, most in vitro and in vivo assays used to assess mixtures effects are ER α based bioassays, in vivo all research addressed mixtures effect on vitellogenin expression by the liver, and effect of ligand ER-independent activators has not been explored. The aim of our project is to acquire knowledge on the in vitro and in vivo effects of estrogenic mixtures (ligands of ER, ligand independent ER activators, indirect estrogens, aromatizable androgens) in fish by using specific bioassays developed for the zebrafish. Specific zebrafish tools (stable reporter gene assays in zebrafish cells and cyp19a1b-GFP transgenic zebrafish) will be used in this project to address novel aspects of the effects of estrogenic compounds mixtures, notably by addressing mixtures effects towards ER β s, by using an in vivo bioassay allowing



measurement of an ER-regulated gene in the brain context, and by using mixtures of estrogenic EDCs with different modes of action that are still poorly studied.

Mots clefs :

poisson zèbre, oestrogènes, androgènes, mélanges, modèle prédictif

Durée : 36 mois

Organisme partenaire :

Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR CNRS 6026 - Université de Rennes 1

Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire de la Reproduction, Rennes