

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

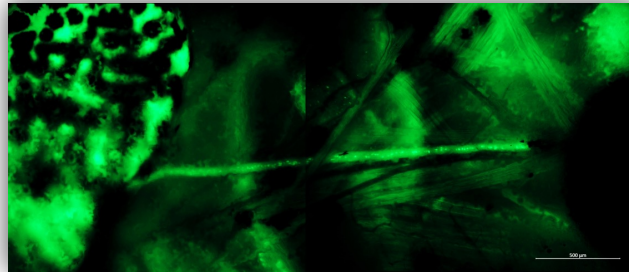
Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

MADONNA_ImPAct d'un mélange de molécules chimiques sur la Différenciation en Oligodendrocytes des cellules souches Neurales : lien avec la sclérose en plaques


Jean-Baptiste FINI, PR2, Muséum National d'Histoire Naturelle

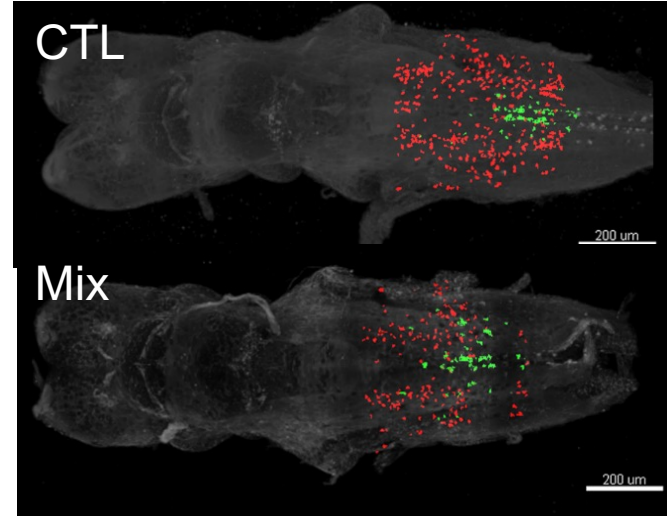


Un mélange de 15 produits ubiquitaires perturbe les Hormones thyroïdiennes

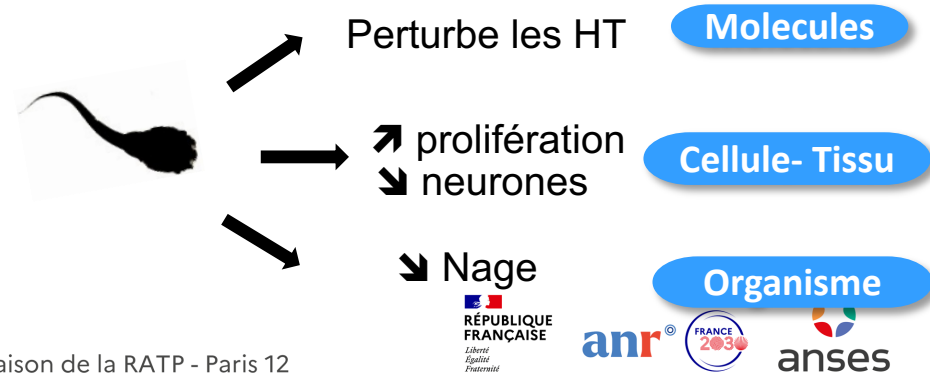


Woodruff 2011

MÉLANGE	
BPA	Composés phénoliques
triclosan	
BP-3	Pesticides organochlorés
4-4'DDE	
HCB	Phthalates
DEHP	
DBP	Autres halogénés
Perchlorate	
bde209	Hydrocarbure polyaromatique
PCB 153	
2-Naphtol	Perfluorés
PFOS	
PFOA	Métaux lourds
Méthylmercure	
Plomb	



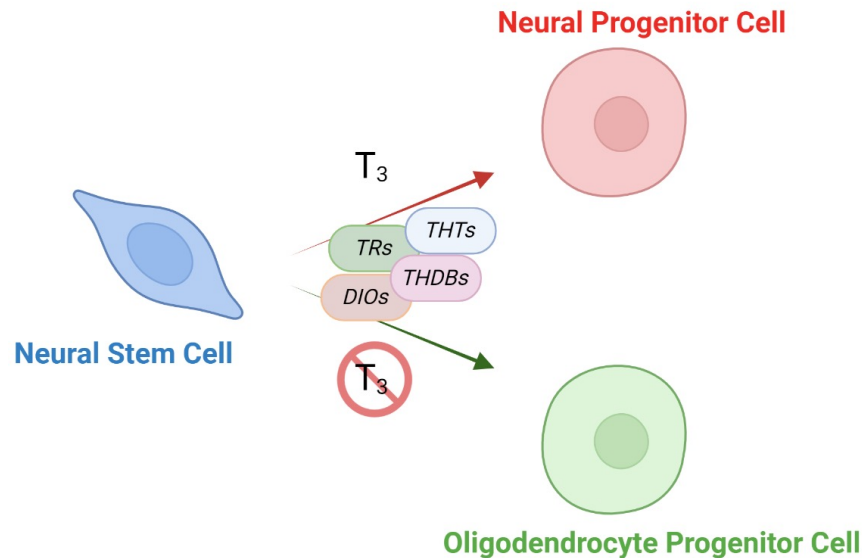
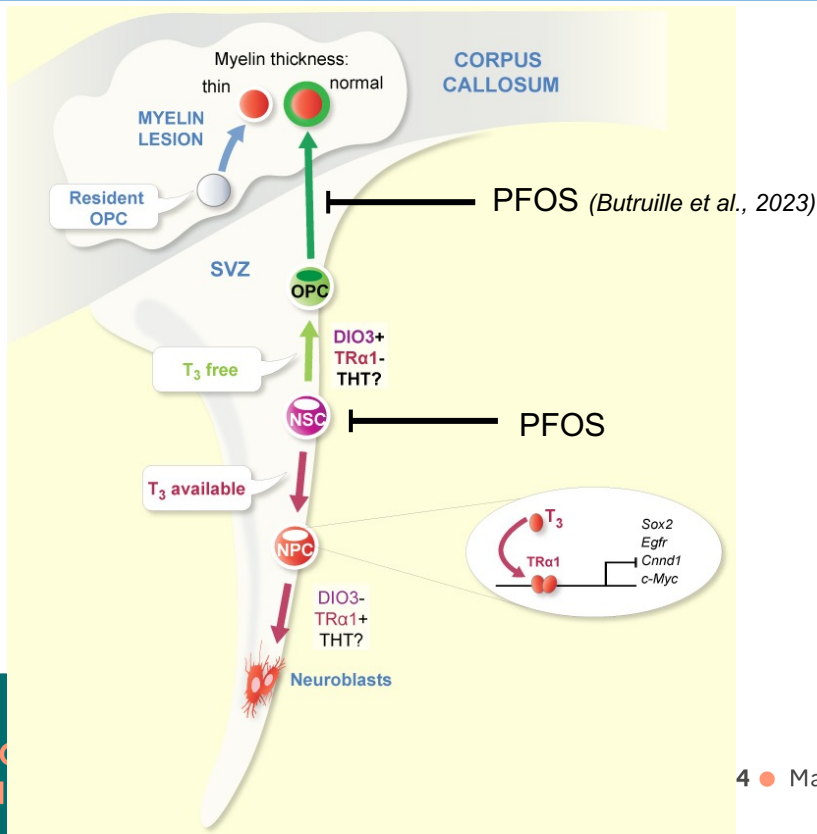
Fini et al., 2017 Sci Rep



RENCONTRE
SCIENTIFIQUE

Jeudi 13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12

Les Hormones thyroïdiennes régulent finement le destin des cellules souches neurales de la SVZ



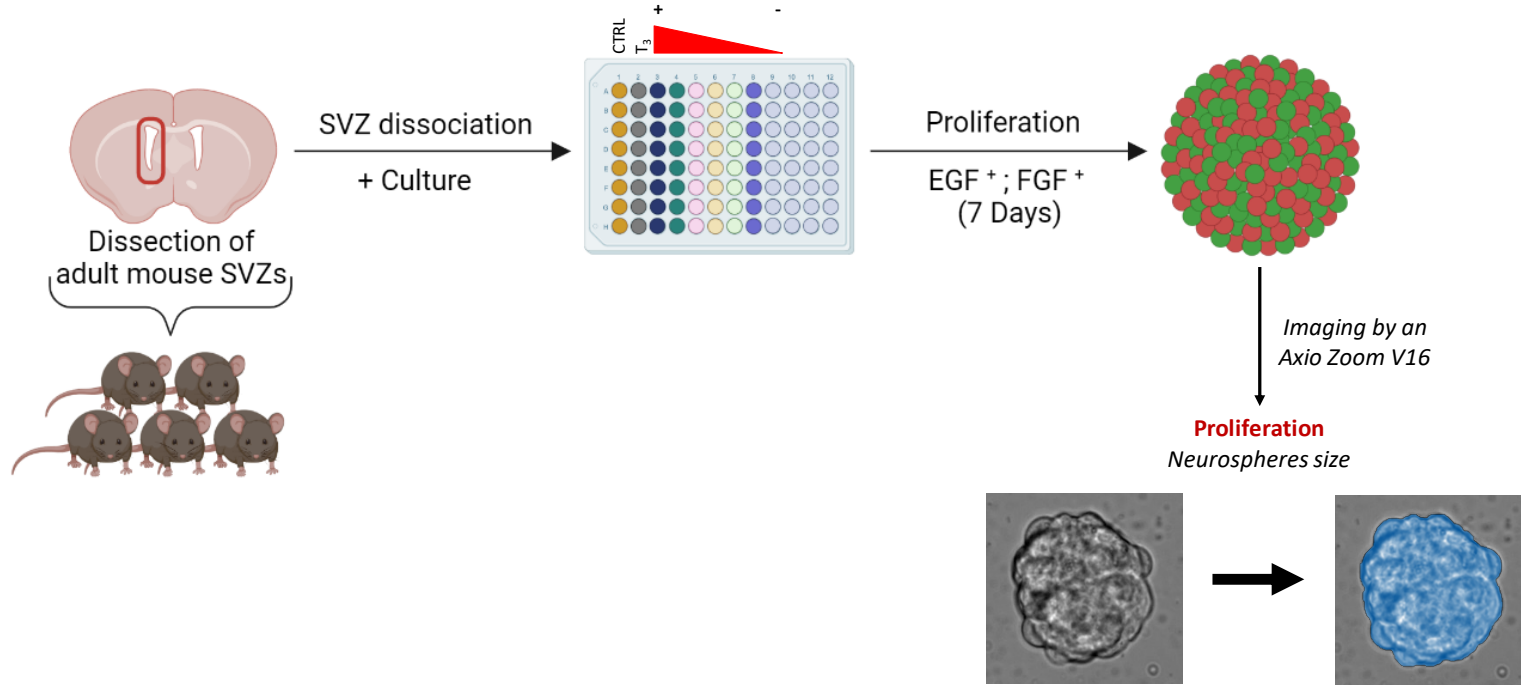
Remaud et al 2017

Quels sont les effets sur la myélinisation ou la re myélinisation d'une exposition précoce ou à l'âge adulte avec un mélange de produits chimiques ubiquitaires?

Objectifs

1. Etudier l'**impact du mélange sur la différenciation des cellules souches neurales** (modèle de neurosphères de souris)
2. Décrire l'**impact du mélange sur la myélinisation *in vivo*** durant le développement (xénope)
3. Etudier l'**impact du mélange sur la re-myélinisation** (modèles ex vivo de cultures de cervelet de souris et *in vivo* de démyélinisation xénope)
4. Identifier si des molécules ou **familles de molécules** du mélange sont responsables des effets observés

Le modèle neurosphère de souris adultes



Guittonneau et al in preparation

Jeudi 13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12

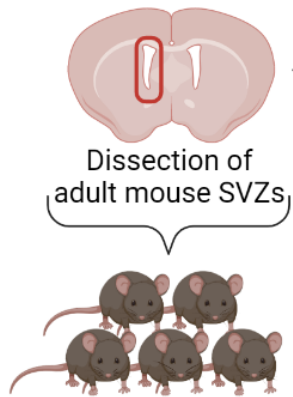
RENCONTRE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

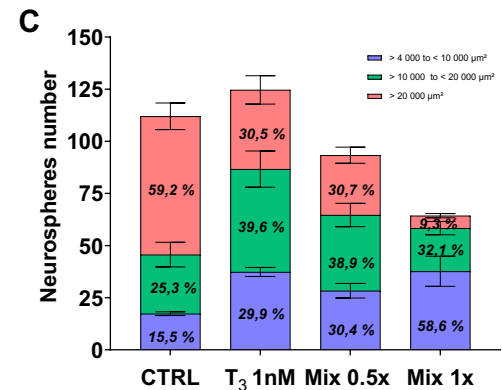
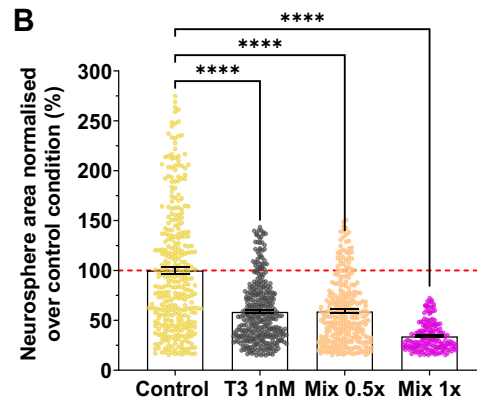
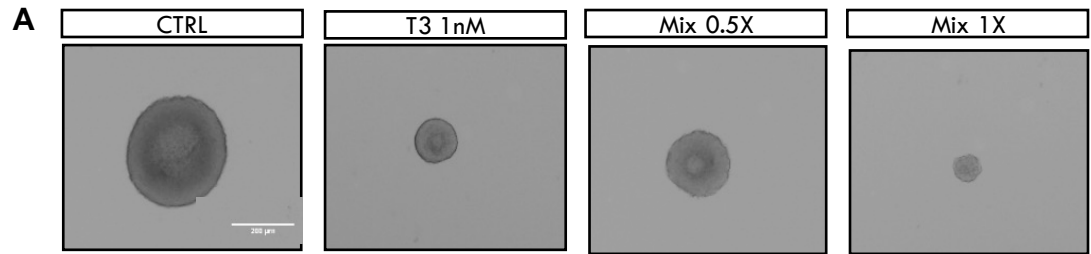
anr® FRANCE
2030

anses

Le mélange induit une réduction de la taille des neurosphères similaire à la T3



SVZ dissociation
+ Culture

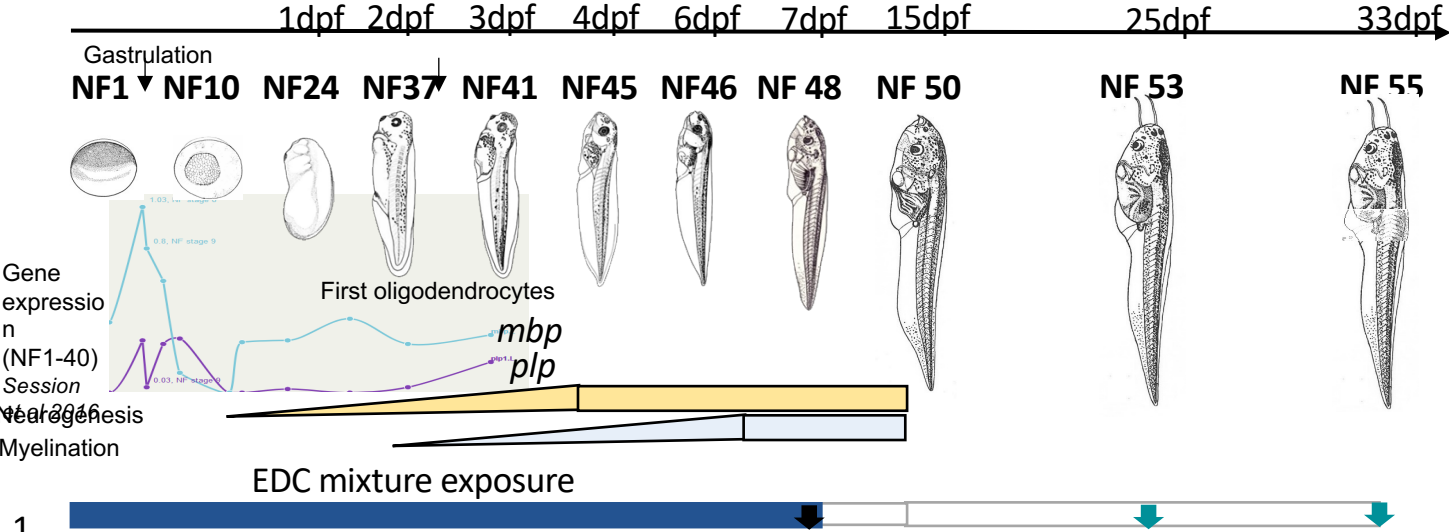


Guittonneau et al in preparation

Objectifs

1. Etudier l'**impact du mélange sur la différenciation des cellules souches neurales** (modèle de neurosphères de souris)
2. Décrire l'**impact du mélange sur la myélinisation *in vivo*** durant le développement (xénope)
3. Etudier l'**impact du mélange sur la re-myélinisation** (modèles ex vivo de cultures de cervelet de souris et *in vivo* de démyélinisation xénope)
4. Identifier si des molécules ou **familles de molécules** du mélange sont responsables des effets observés

Etude de l'impact à court et long termes pendant le développement embryonnaire du xénope

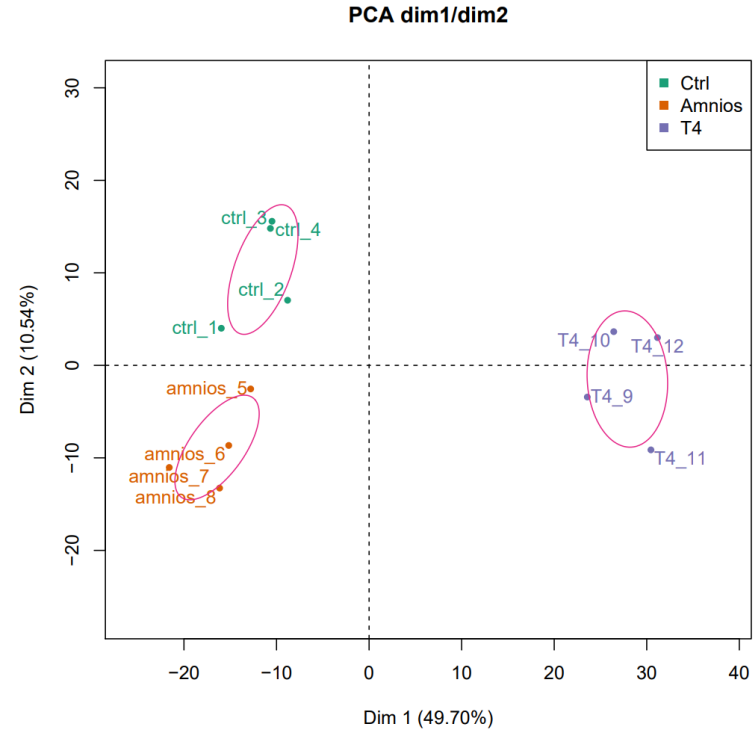
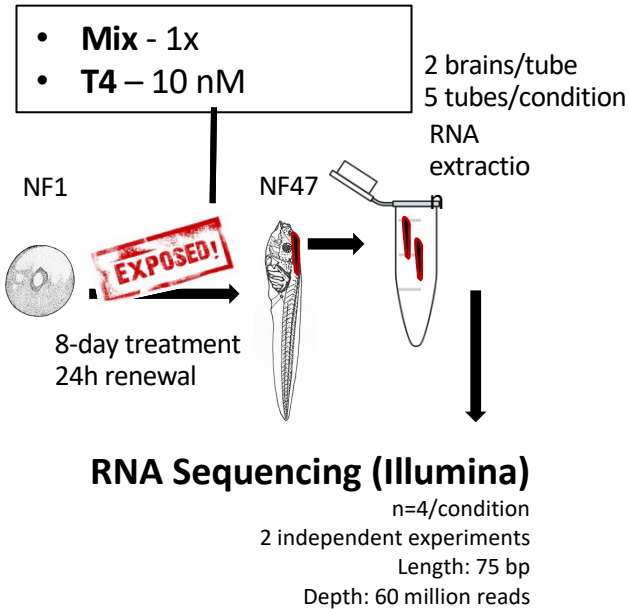


1. Short and long term effects of an embryonic exposure to EDCs

↓ Expression des gènes
Mobilité

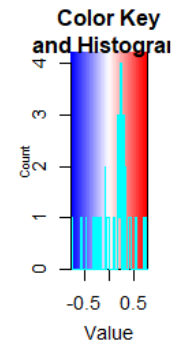
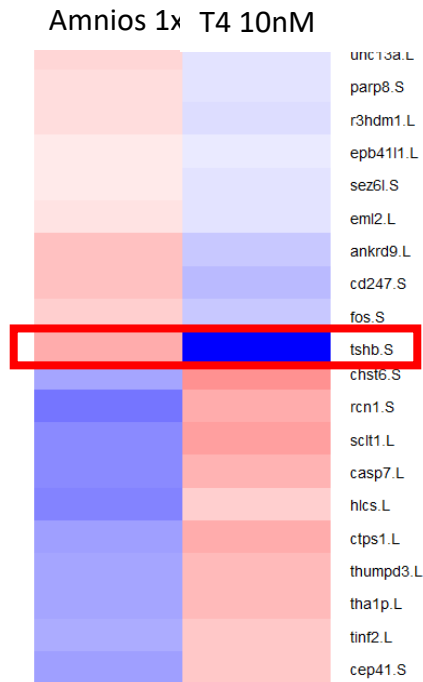
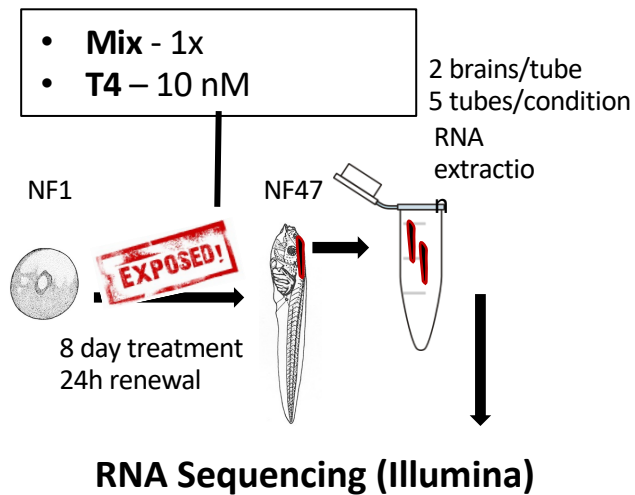
↓ Structure du cerveau

Le mélange modifie l'expression des gènes cérébraux



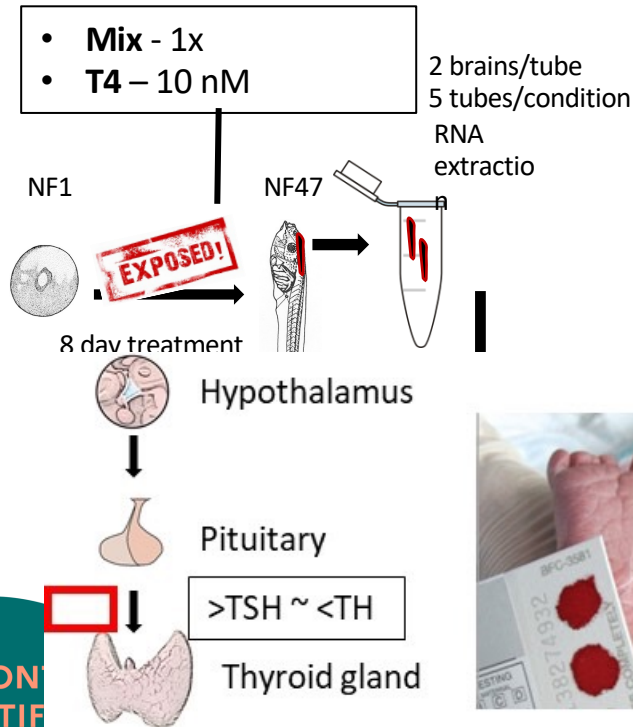
Leemans et al, 2023

Le gène *tshb* est un des 10 gènes les plus différenciellement exprimés dans le cerveau des têtards



Leemans et al, 2023

Le gène *tshb* est un des 10 gènes les plus différenciellement exprimés dans le cerveau des têtards

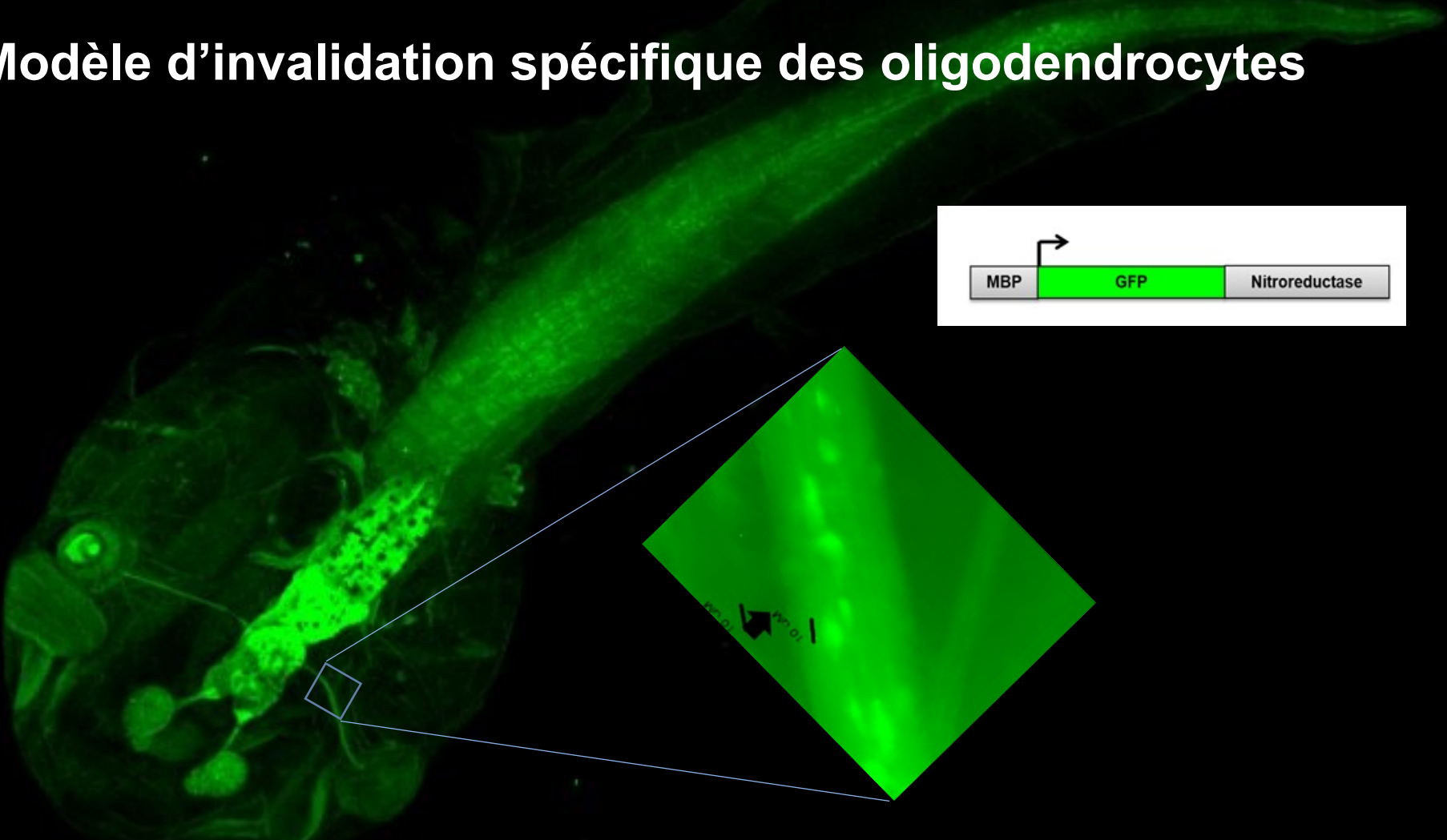


Embryonic exposure to the amniotic mixture or T4 have opposite effects on *tshb*

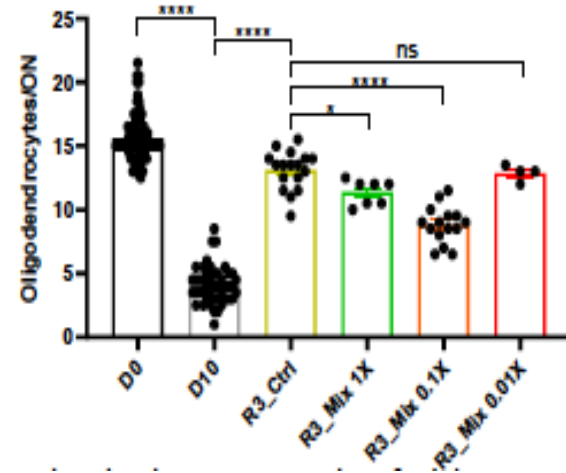
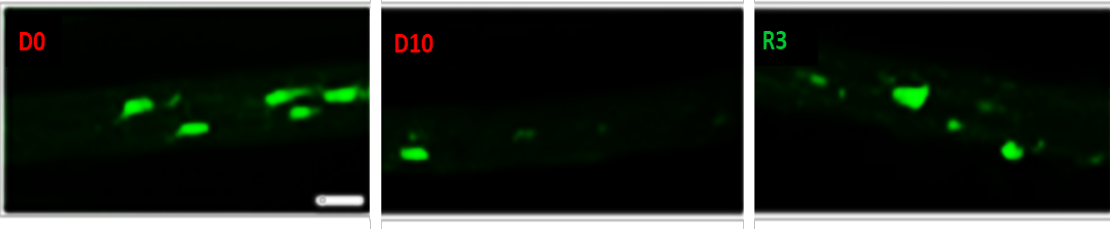
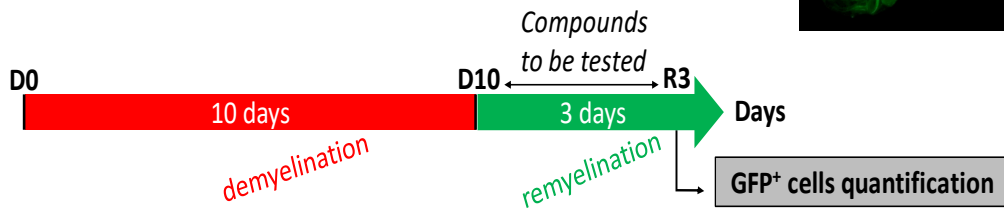
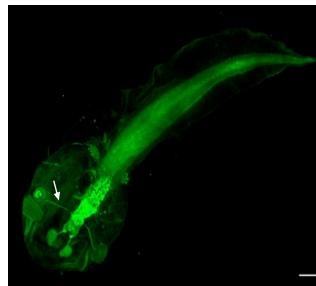
Objectifs

1. Etudier l'**impact du mélange sur la différenciation des cellules souches neurales** (modèle de neurosphères de souris)
2. Décrire l'**impact du mélange sur la myélinisation *in vivo*** durant le développement (xénope)
3. Etudier l'**impact du mélange sur la re-myélinisation** (modèles ex vivo de cultures de cervelet de souris et *in vivo* de démyélinisation xénope)
4. Identifier si des molécules ou **familles de molécules** du mélange sont responsables des effets observés

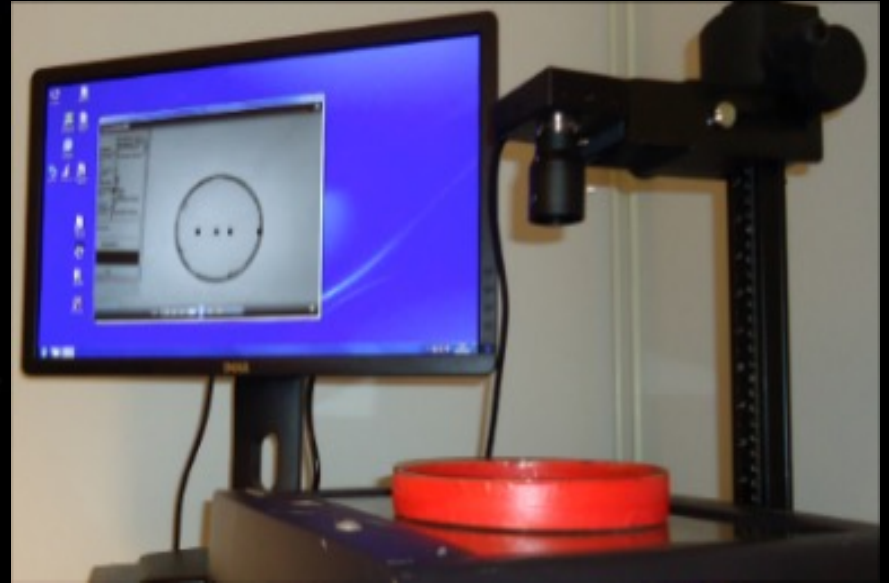
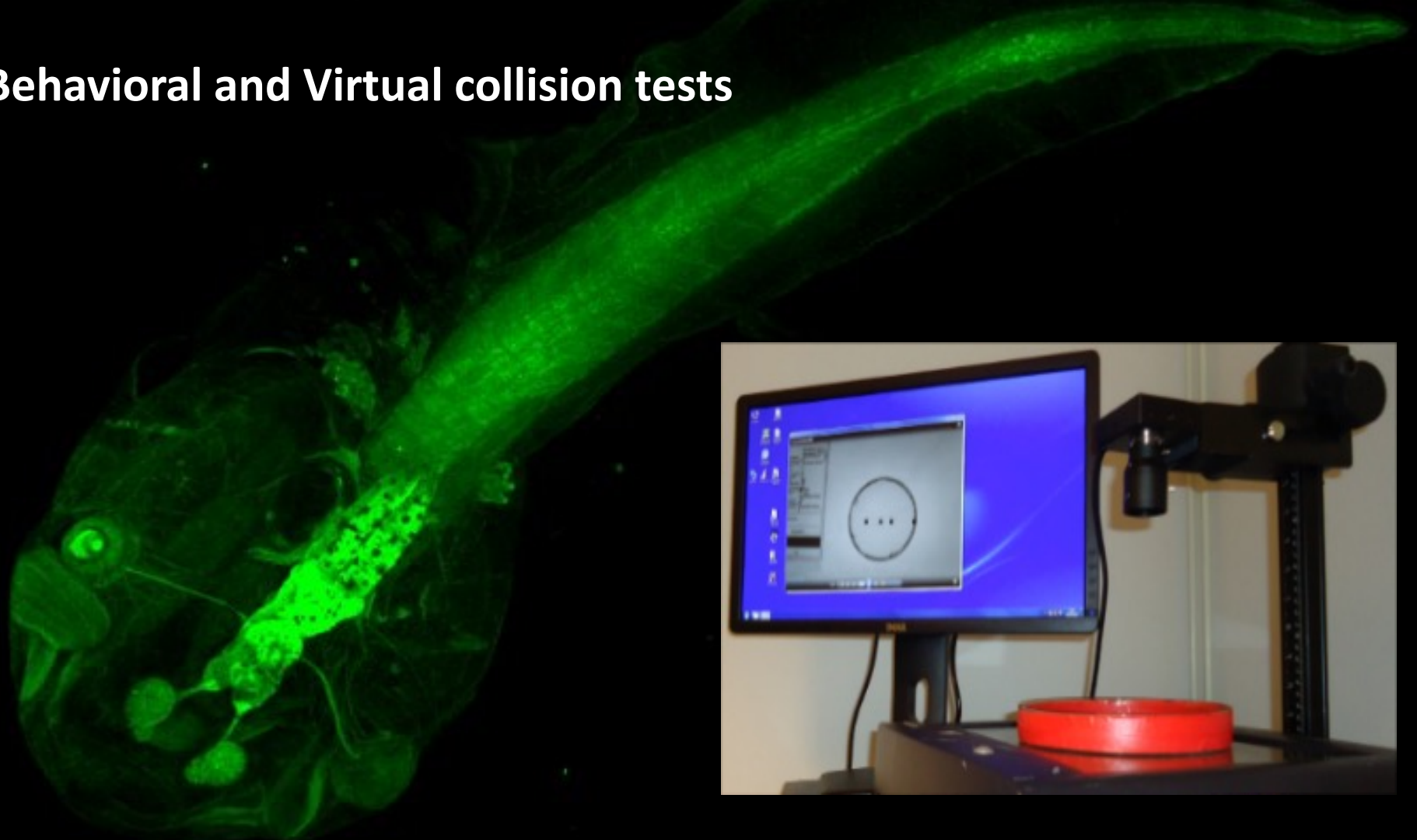
Modèle d'invalidation spécifique des oligodendrocytes



Le mélange empêche la remyélinisation chez le xénope

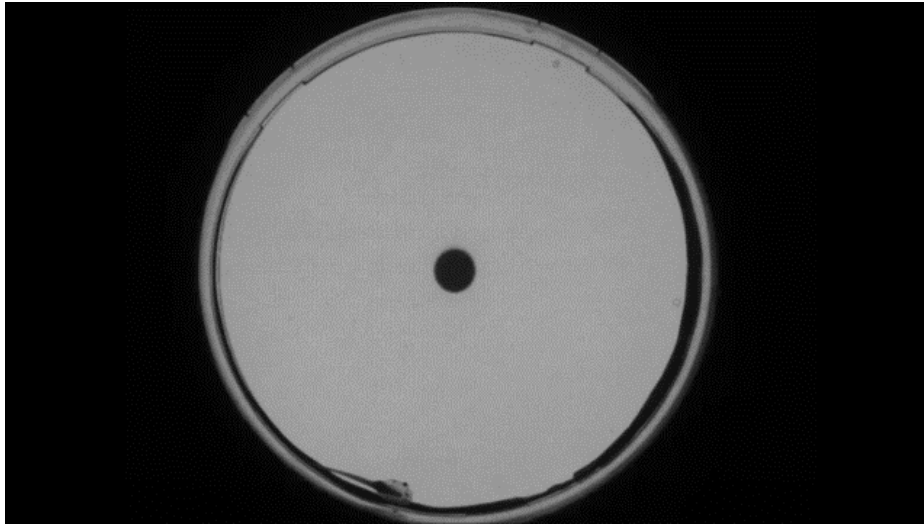


Behavioral and Virtual collision tests

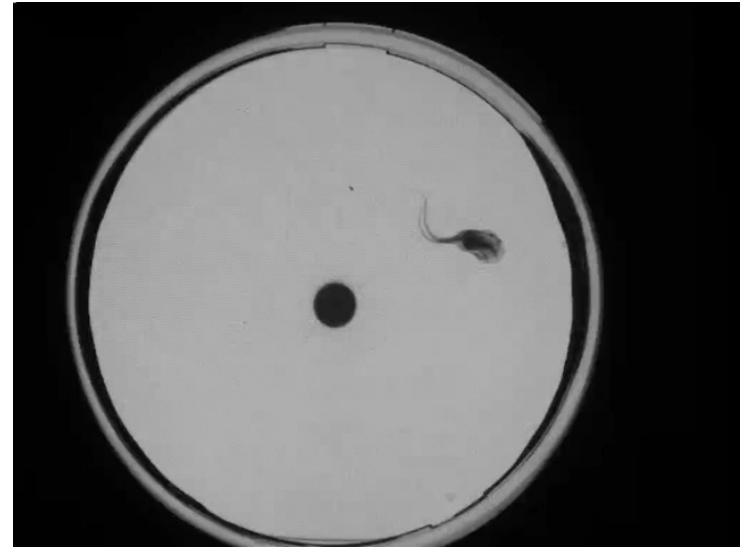


La démyélinisation impacte la réponse à une collision virtuelle

Before (D0)



After (D10)



BRAIN



Brain. 2023 Jun; 146(6): 2453–2463.

Published online 2023 Mar 30. doi: [10.1093/brain/awad051](https://doi.org/10.1093/brain/awad051)

PMCID: PMC10232271

PMID: [36995973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995973/)

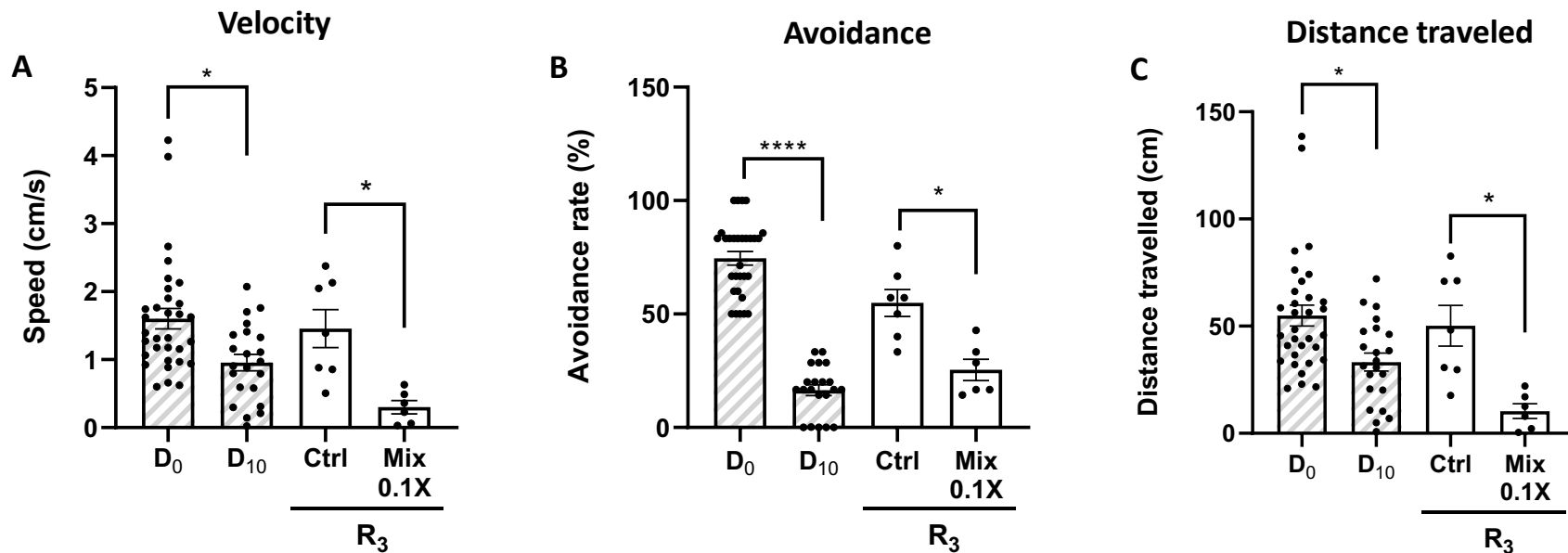
Monitoring recovery after CNS demyelination, a novel tool to de-risk pro-remyelinating strategies

Esther Henriët, Elodie M Martin, Pauline Jubin, Dominique Langui, Abdelkrim Mannioui, Bruno Stankoff, Catherine Lubetzki, Arseny Khakhalin, and Bernard Zalc[✉]

13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12



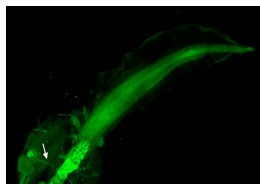
Le mélange empêche la remyélinisation et a un impact fonctionnel



Objectifs

1. Etudier l'**impact du mélange sur la différenciation des cellules souches neurales** (modèle de neurosphères de souris)
2. Décrire l'**impact du mélange sur la myélinisation *in vivo*** durant le développement (xénope)
3. Etudier l'**impact du mélange sur la re-myélinisation** (modèles ex vivo de cultures de cervelet de souris et *in vivo* de démyélinisation xénope)
4. Identifier si des molécules ou **familles de molécules** du mélange sont responsables des effets observés

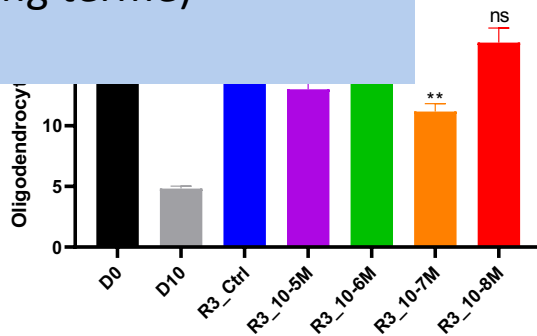
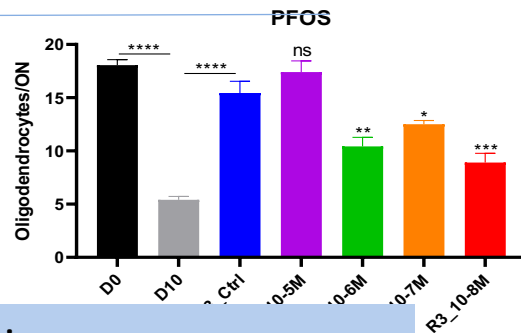
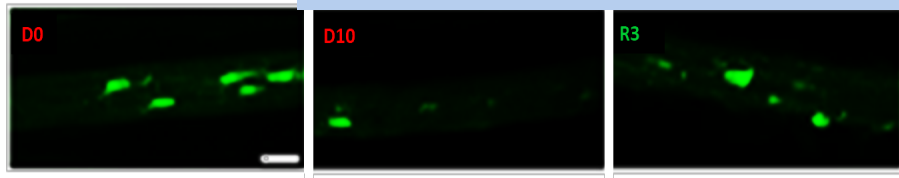
Les perfluorés sont les majeurs composés qui empêchent la re-myélinisation



Effets également observés sur la myélinisation

- 1) Le xénope en développement (effets long terme)
- 2) Les cultures de cervelet de souris

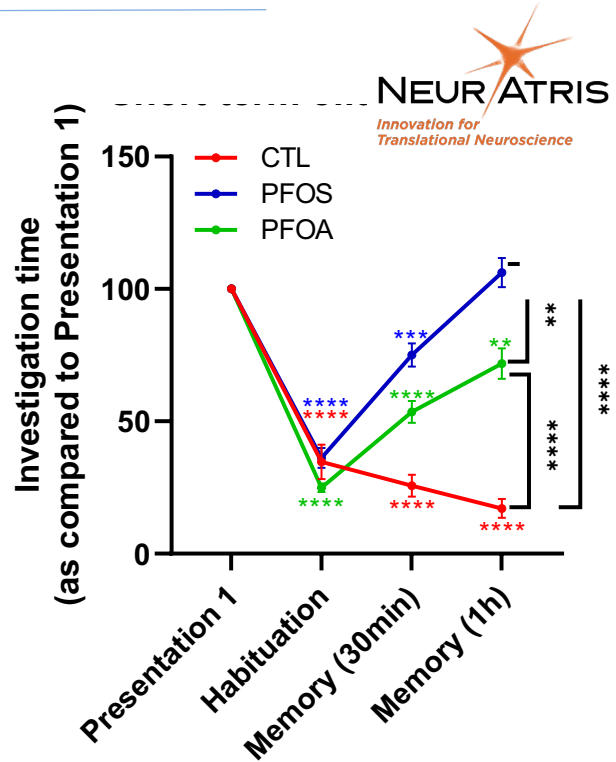
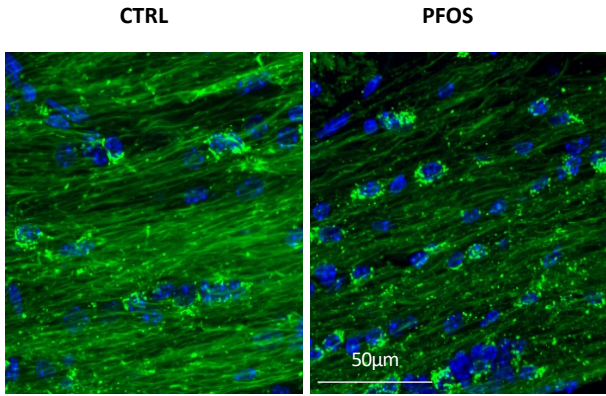
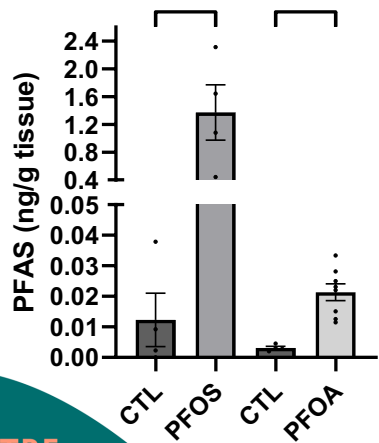
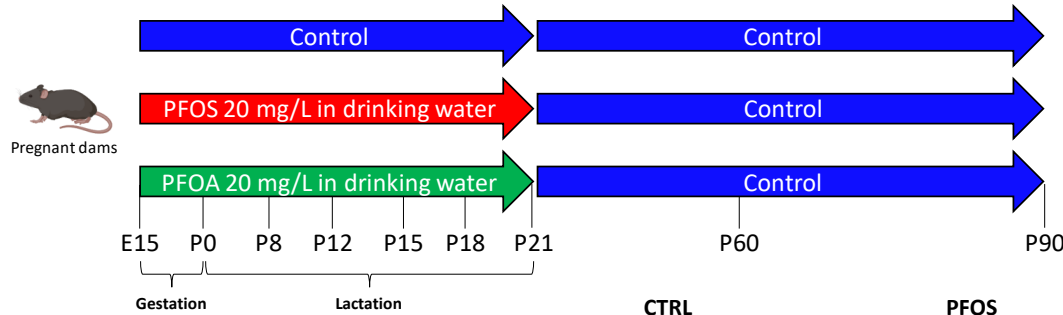
D0



Conclusions

- Le mélange impacte le destin des cellules souches neurales et impacte la différenciation en promouvant un destin oligodendrocytaire. *Un RNAseq montre une signature spécifique du mélange comparé à la T3.*
- Le mélange impacte le transcriptome cérébral du Xénope en développement. Un mécanisme anti thyroïdien est probable (augmentation tshb). *Le mélange a des effets à long terme sur la mise en place de la myéline.*
- Le mélange empêche la re-myélinisation chez le Xénope (modèle d'invalidation spécifique des oligodendrocytes)
- Les perfluorés sont les composés qui impactent la myélinisation (modèle murin et xénope) et la re-myélinisation
- **Les perfluorés étant amphiphiles , sont ils présents dans la gaine de myéline?**
- **Quels sont les impacts à long terme?**

Les PFAS donnés à la mère s'accumulent dans la gaine de myéline des petits, empêchent la maturation de la gaine et diminuent la mémoire olfactive



Butruille et al., *Env Int* 2023

Jeudi 13 juin 2024 • Maison de la RATP - Paris 12



CNRS/MNHN Paris

- S Remaud
- JB Fini
- R Senovilla
- B Demeneix
- Clelia Guittonneau
- T Marvillet
- P Rannaud-Bartaire

THANKS



ICM Paris

- B Zalc
- O Fauvel
- L Butruille
- P Jubin
- E Martin
- MS Aigrot
- C Lubetzki
- B Stankoff

Liste des publications dans lesquelles le projet MADONNA est remercié

1. Leemans M, Spirhanzlova P, Couderq S, Le Mével S, Grimaldi A, Duvernois-Berthet E, Demeneix B, Fini JB. A Mixture of Chemicals Found in Human Amniotic Fluid Disrupts Brain Gene Expression and Behavior in *Xenopus laevis*. **Int J Mol Sci.** **2023** Jan 30;24(3):2588. doi: 10.3390/ijms24032588. PMID: 36768911; PMCID: PMC9916464.
2. Vancamp P, Butruille L, Herranen A, Boelen A, Fini JB, Demeneix BA, Remaud S. Transient developmental exposure to low doses of bisphenol F negatively affects neurogliongenesis and olfactory behaviour in adult mice. **Environ Int.** **2023** Feb;172:107770. doi: 10.1016/j.envint.2023.107770. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36706583.
3. Henriot E, Martin EM, Jubin P, Langui D, Mannioui A, Stankoff B, Lubetzki C, Khakhalin A, Zalc B. Monitoring recovery after CNS demyelination, a novel tool to de-risk pro-remyelinating strategies. **Brain.** **2023** Jun 1;146(6):2453-2463. doi: 10.1093/brain/awad051. PMID: 36995973; PMCID: PMC10232271.
4. L. Butruille, P. Jubin, E. Martin, MS. Aigrot, M. Lhomme, JB. Fini, B. Demeneix, B. Stankoff, C. Lubetzki, B. Zalc, S. Remaud. Deleterious functional consequences of perfluoroalkyl substances accumulation into the myelin sheath. bioRxiv 2023.05.30.542807; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.30.542807>. **Envir Int 2023**.
5. Guittonneau C. Butruille L., Duvernois-Berthet E., Le Blay K, Sébillot A., Fini JB and Remaud S. Mixture of common chemicals affect neural stem cell proliferation and fate decision. **En préparation**
6. Annales de congrès: J.B. Fini, C. Guittonneau, P. Jubin, M. Salvator, M. Leemans, E. Martin, M.S. Aigrot, S. Le Mevel, L. Coen, A. Carre, B. Demeneix, B. Zalc, M. Polak, S. Remaud, Impact d'une exposition développementale à des perturbateurs endocriniens sur le système nerveux central et la thyroïde, Annales d'Endocrinologie, Volume 82, Issue 5, 2021, Page 231, ISSN 0003-4266, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.07.039>.
7. Jean-Baptiste Fini. Mixtures measured in human, disrupt thyroid hormone signaling and behavior in *Xenopus laevis*. **ENDOCRINE ABSTRACTS, 2019**, {10.1530/endoabs.63.S7.1} {hal-02414829}
8. **La revue du praticien**_Vol. 71_sept 2021_What is known about the action of endocrine disruptors on neurodevelopment? <https://www.larevuedupraticien.fr/article/que-sait-de-laction-des-perturbateurs-endocriniens-sur-le-neurodeveloppement>

Actions toujours en cours:

Collaborations initiées avec le mélange avec :

Dr S Babajko et Dr K Jedeon (minéralisation des dents)

Pr M Polak et Dr A Carre (Explants de thyroïdes)

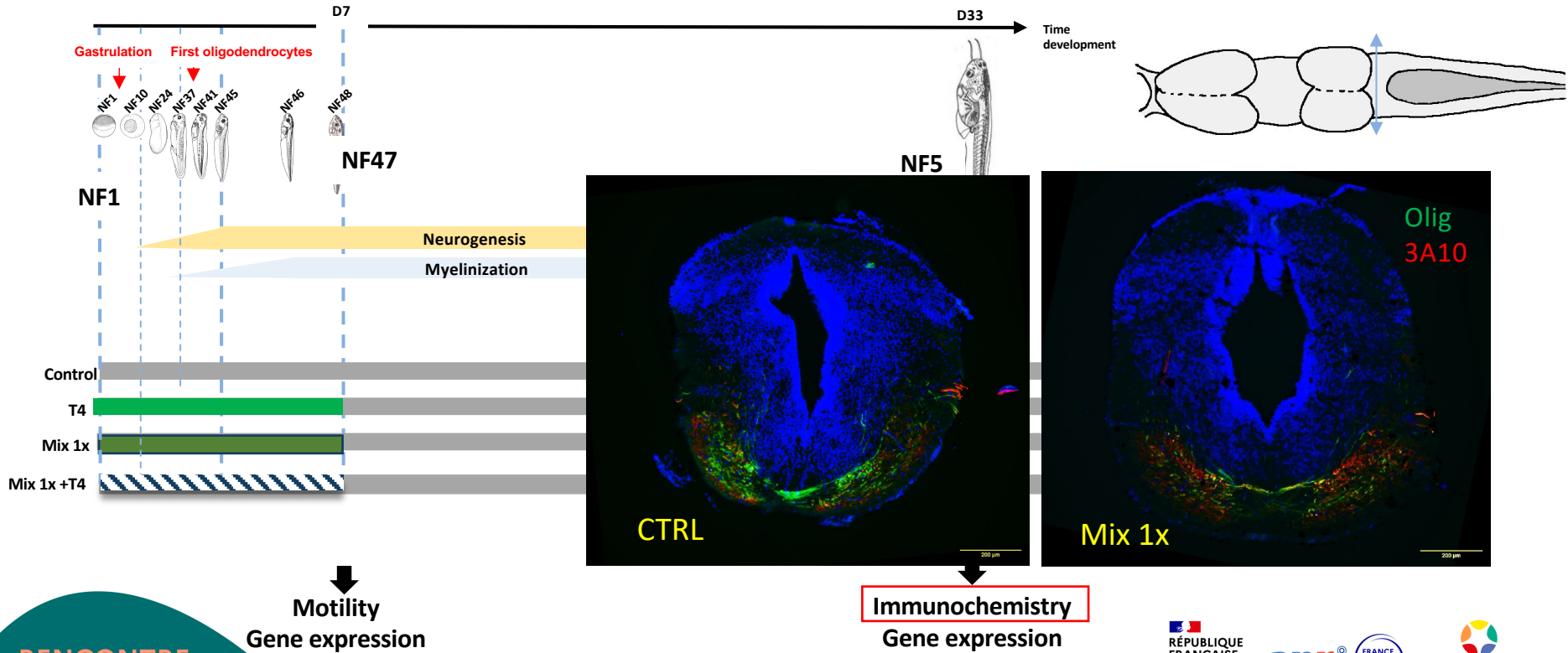
Dr A Courties et Pr Berenbaum (Inflammation des articulations)

Projets sur les Perfluorés:

Neuratriis (Coord S Remaud)

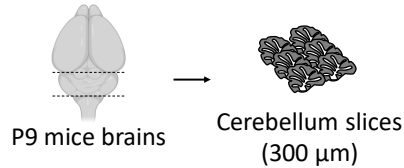
Anr (Coord S Remaud) _soumis

An early exposure to the mixture has long term effects and diminishes myelin deposit at 3 week old

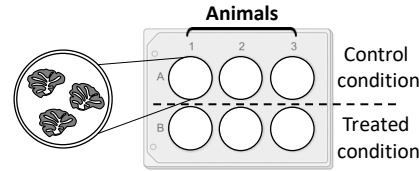


PFOS affects remyelination in mice cerebellum explants cultures

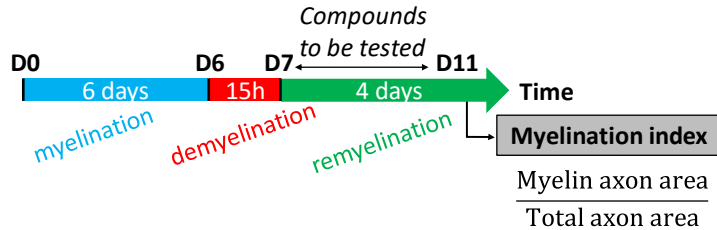
1 Cerebellum dissection



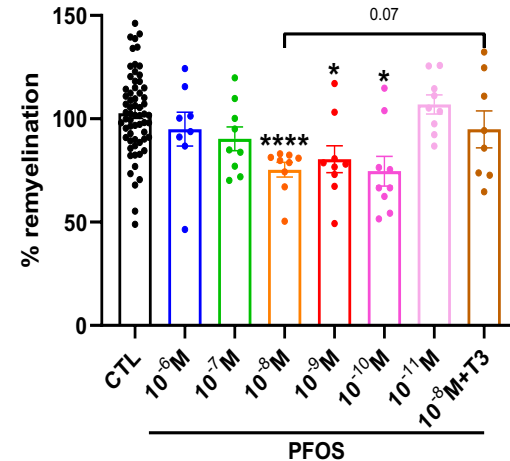
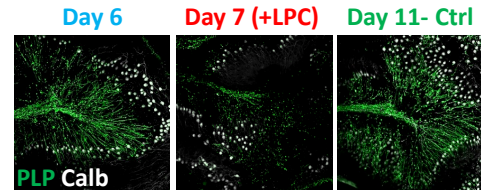
2 Membrane insert and 3D culture



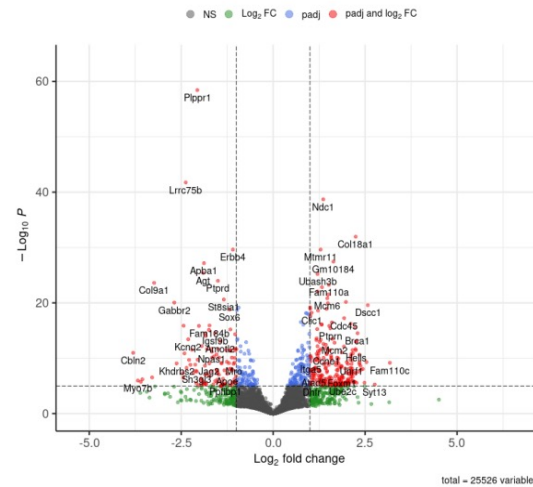
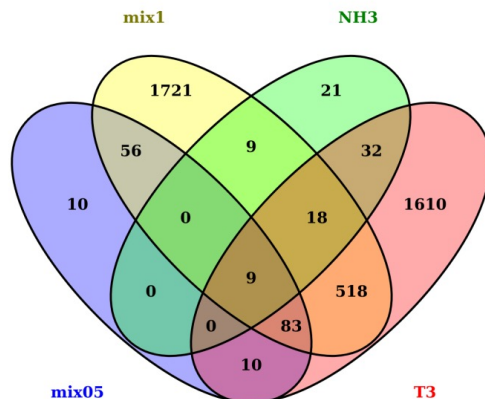
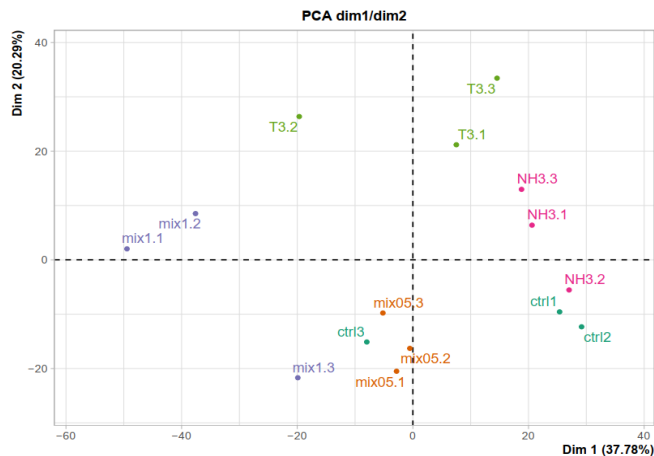
3 Treatment time window



4 Immunostaining and analysis



Mais les signatures moléculaires sont différentes entre la T3 et le mélange



(c) *mix1* vs *Ctrl*

Igfbp4 (connu pour inhiber ou stimuler la croissance cellulaire), *Tubb4b* (un composant majoritaire de microtubules particulièrement présent dans les neurones), *Apba1* (protéine qui interagit avec les précurseurs d'amyloïdes beta qui forment des agrégats dans la maladie d'Alzheimer), *Gbp3* (interagit avec les kinases GTP dépendantes), *Cdkn2c* (bloque les kinases CDK2 et CDK6 et régule le cycle cellulaire notamment en phase G1), *Nucks1* (permet la phosphorylation des CDK), *Myl9* (chaîne légère de myosine), *Synpo2* (permet l'assemblage des filaments d'actine) et *Rfx2* (facteur de transcription notamment décrit dans les agénésies dentaires).

Guittonneau et al in preparation

Objectifs

1. Etudier l'**impact du mélange sur la différenciation des cellules souches neurales** (modèle de neurosphères de souris)
2. Décrire l'**impact du mélange sur la myélinisation *in vivo*** durant le développement (xénope)
3. Etudier l'**impact du mélange sur la re-myélinisation** (modèles ex vivo de cultures de cervelet de souris et *in vivo* de démyélinisation xénope)
4. Identifier si des molécules ou **familles de molécules** du mélange sont responsables des effets observés

Composition du mélange de 15 produits ubiquitaires



Phenolic compounds

- Bisphenol A [0.2 10-8M]*
- Triclosan [0.7 10-7M]*
- Benzophenone-3 [0.86 10-7M]*

Perfluorinated compounds

- PFOS [0.8 10-8M]*
- PFOA [0.43 10-8M]*

Organochlorine pesticides

- HCB [0.8 10-11M]*
- 4-4' DDE [0.66 10-9M]*

Polyaromatic hydrocarbons

- 2-Naphthol [0.5 10-8M]*

Halogenated compounds

- Sodium perchlorate [0.3 10-8M]*
- PCB-153 [0.2 10-8M]*
- BDE-209 [0.63 10-9M]*

Phthalates

- DBP [0.24 10-6M]*
- DEHP [0.11 10-6M]*

Heavy metals

- Methyl Mercury Chloride [0.5 10-7M]*
- Lead [0.21 10-9M]*

*concentrations dans le liquide amniotique

