

Exposome et santé publique

De la recherche à l'expertise

Rencontre scientifique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e

COVEPI

Projet n° 2016-193

Impact d'expositions et de co-expositions au benzène et au formaldéhyde sur des marques épigénétiques associées à la leucémogénèse chez l'Homme

*Fabien Guidez**

Porteur du projet

Fernando Rodrigues-Lima (PU Paris Diderot)
Université Paris Diderot
Unité BFA-CNRS UMR 8251
Equipe Réponses Moléculaires
et Cellulaires aux Xénobiotiques



Equipe partenaire 1

Christine Chomienne (PU-PH Paris Diderot)
Fabien Guidez (CR Inserm)
Université Paris Diderot
Hôpital St-Louis et IUH
INSERM UMRS 1131
Hémopathies myéloïdes :
cellules souches, modèles précliniques
et recherche translationnelle



Equipe partenaire 2

Slimane Ait-Si-Ali (DR CNRS)
Université Paris Diderot
Unité EDC-CNRS UMR 7216
Equipe Dynamique épigénétique
et différenciation cellulaire



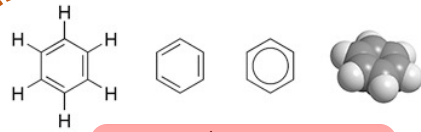
Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e



BENZENE et FORMALDEHYDE: cancérogènes avérés majeurs présents dans l'air

Benzène (BZ)



"no safe level of exposure can be recommended"
WHO, 2010

- Carcinogène (groupe 1): Leucémies
- Xénobiotique (Composé Organique Volatil COV)
- Clairement identifié comme leucémogène

Formaldéhyde (FA)



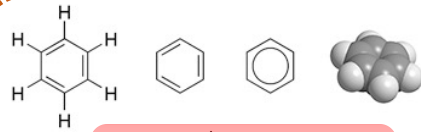
anses  Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail



- Carcinogène (groupe 1): Cancer nasopharynx et leucémies
- Xénobiotique (Composé Organique Volatil COV)
- Endobiotique
- Effets leucémogènes récemment mis en avant

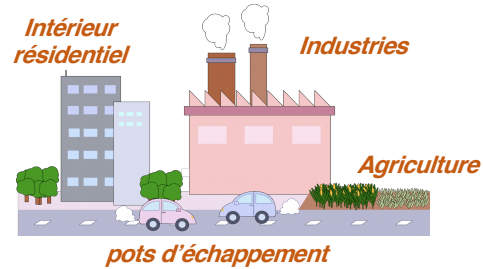
BENZENE et FORMALDEHYDE: cancérogènes avérés majeurs présents dans l'air

Benzène (BZ)



"no safe level of exposure can be recommended"
WHO, 2010

- Carcinogène (groupe 1): Leucémies
- Xénobiotique (Composé Organique Volatil COV)
- Clairement identifié comme leucémogène



Formaldéhyde (FA)



- Carcinogène (groupe 1): Cancer nasopharynx et leucémies
- Xénobiotique (Composé Organique Volatil COV)
- Endobiotique
- Effets leucémogènes récemment mis en avant

BENZENE et FORMALDEHYDE: deux COVs leucémogènes

Benzène (BZ)

Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 9, 2875-2893; doi:10.3390/ijerph9082875

OXFORD

Carcinogenesis, 2016, Vol. 37, No. 7, 692-700

doi:10.1093/carcin/bgw053
Advance Access publication May 2, 2016
Original Manuscript

OPEN ACCESS
International Journal of
Environmental Research and
Public Health
ISSN 1660-4601
www.mdpi.com/journal/ijerph

Review

Leukemia and Benzene

Robert Snyder

Department of Pharmacology and Toxicology, Ernest Mario School of Pharmacy, Environmental and Occupational Health Sciences Institute, Rutgers the State University of New Jersey, Piscataway,

ORIGINAL MANUSCRIPT

Comparison of hematological alterations and markers of B-cell activation in workers exposed to benzene, formaldehyde and trichloroethylene

Bryan A. Bassig¹, Luoping Zhang^{1,2}, Roel Vermeulen², Xiaojiang Tang³, Guilan Li⁴, Wei Hu, Weihong Guo¹, Mark P. Purdie, Songnian Yin¹, Stephen M. Rappaport¹, Min Shen, Zhijiang Ji¹, Chuangyi Qiu¹, Yichen Ge¹, H. Dean Hosgood⁵, Boris Reiss⁶, Banghua Wu¹, Yuxuan Xie¹, Laiyu Li¹, Fei Yue¹, Laura E. Beane Freeman, Aaron Blair, Richard B. Hayes¹, Hanlin Huang³, Martyn T. Smith^{1,4}, Nathaniel Rothman¹ and Qing Lan¹

Environmental Toxicology and Pharmacology 45 (2016) 265-273



Contents lists available at ScienceDirect
Environmental Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/etap



Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice



Huaxiao Wen^{1,2}, Langyue Yuan^{1,3}, Chenxi Wei¹, Yun Zhao¹, Yan Qian¹, Ping Ma⁴, Shumao Ding¹, Xu Yang^{1,2,4,5}, Xianliang Wang^{1,2,6}

¹Laboratory of Environmental Biomedicine, School of Life Science, Central China Normal University, Wuhan, China
²State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing, China
³College of Basic Medical Sciences, Hubei University of Science and Technology, Xiangyang, China
⁴Institute of Environmental Health and Related Product Safety, Chinese Centre for Disease Control and Prevention, Beijing, China

Hématotoxicité reconnue supportée par de nombreuses études

Formaldéhyde (FA)

Molecular Cell
Article

Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen

Lucas B. Pontel^{1,9}, Ivan V. Rosado^{1,2,9}, Guillermo Burgos-Barragan¹, Juan I. Garaycochea¹, Rui Yu³, Mark J. Arends⁴, Gayathri Chandrasekaran⁵, Verena Broecker⁶, Wei Wei⁷, Limin Liu⁷, James A. Swenberg³, Gerry P. Crossan¹ and Ketan J. Patel^{1,8,7}

¹MRC Laboratory of Molecular Biology, Francis Crick Avenue, Cambridge CB2 0QH, UK

Molecular and Cellular Pathobiology

Cancer
Research

Measurement of Endogenous versus Exogenous Formaldehyde-Induced DNA-Protein Crosslinks in Animal Tissues by Stable Isotope Labeling and Ultrasensitive Mass Spectrometry

Yongquan Lai¹, Rui Yu¹, Hadley J. Hartwell¹, Benjamin C. Moeller², Wanda M. Bodnar¹, and James A. Swenberg¹

*Un effet hématotoxique plus controversé (concentration de FA endogène)
pouvant atteindre Jusqu'à 100mM*

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e

 **Inserm**  **anses**

BENZENE et FORMALDEHYDE: deux COVs leucémogènes

Benzène (BZ)

Formaldéhyde (FA)

Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 9, 2875-2893; doi:10.3390/ijerph9112875

Review

Leukemia and Benzene

Robert Snyder

Department of Pharmacology and Toxicology, Ernest Mario School of Pharmacy, Occupational Health Sciences Institute, Rutgers the State University of New Jersey, Newark, NJ, USA

Molecular Cell
Article

Endogenous Formaldehyde is a Stem Cell Genotoxin

Lucas B. Pontel,^{1,9} Ivan V. Rosado,^{1,2,9} Guillermo Gayathri Chandrasekaran,⁵ Verena Broecker,⁶ and Ketan J. Patel^{1,6,7}

¹MRC Laboratory of Molecular Biology, Francis Crick Institute, London, UK



RESEARCH ARTICLE

Carcinogenic Air Toxics Exposure and Their Cancer-Related Health Impacts in the United States

Ying Zhou^{1*}, Chaoyang Li¹, Mark A. J. Huijbregts², M. Moiz Mumtaz³

¹ Environmental Health Tracking Branch, Division of Environmental Hazards and Health Effects, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, ² Department of Environmental Science, Institute for Water and Wetland Research, Radboud University Nijmegen, NL-6500 GL, Nijmegen, The Netherlands, ³ Computational Toxicology Laboratory, Division of Toxicology and Human Health Sciences, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America

ADSTRACT

Public health protection from air pollution can be achieved more effectively by shifting from a single-pollutant approach to a multi-pollutant approach. To develop such multi-pollutant approaches, identifying which air pollutants are present most frequently is essential. This study aims to determine the frequently found carcinogenic air toxics or hazardous air pollutants (HAPs) combinations across the United States as well as to analyze the health impacts of developing cancer due to exposure to these HAPs. To identify the most commonly found carcinogenic air toxics combinations, we first identified HAPs with cancer risk greater than one in a million in more than 5% of the census tracts across the United States, based on the National-Scale Air Toxics Assessment (NATA) by the U.S. EPA for year 2005. We then calculated the frequencies of their two-component (binary), and three-component (ternary) combinations. To quantify the cancer-related health impacts, we focused on the 10 most frequently found HAPs with national average cancer risk greater than one in a million. Their cancer-related health impacts were calculated by converting lifetime cancer risk reported in NATA 2005 to years of healthy life lost or Disability-Adjusted Life Years (DALYs). We found that the most frequently found air toxics with cancer risk greater than one in a million are formaldehyde, carbon tetrachloride, acetaldehyde, and benzene. The most frequently occurring binary pairs and ternary mixtures are the various combinations of these four air toxics. Analysis of urban

*Etude publiée dans Plos ONE:
aux USA le Benzène (BZ) et le Formaldéhyde (FA)
cancérogènes majeurs les plus présents dans l'air*

Environmental Toxicology and Pharmacology 45 (2016) 265–273

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Toxicology and Pharmacology

Page: www.elsevier.com/locate/etap



Formaldehyde and benzene on DNA crosslinks in Balb/c mice

Ying Wei^a, Yun Zhao^a, Yan Qian^b, Ping Ma^c, and Xiangyang Wang^{d,*}

^a School of Environmental and Ecological Engineering, East China Normal University, Wulumu, China
^b Institute of Environmental and Ecological Sciences, Beijing, China
^c School of Environmental and Ecological Engineering, East China Normal University, Wulumu, China
^d Centre for Disease Control and Prevention, Beijing, China



Cancer
Research

Exogenous
Crosslinks
Forming and

2,

ogène

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e



BENZENE et FORMALDEHYDE: deux COVs leucémogènes



Review

Formaldehyde Exposure and Epigenetic Effects: A Systematic Review

Veruscka Leso [✉], Maria Carmela Macrini, Francesco Russo and Ivo Iavicoli [✉]

Department of Public Health, Section of Occupational Medicine, University of Naples Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy; maria.carmela.macrini@hotmail.it (M.C.M.); francesco.russo.na@gmail.com (F.R.); ivo.iavicoli@unina.it (I.I.)

* Correspondence: veruscka.leso@unina.it; Tel.: +39-081-746-4763; Fax: +39-081-746-2133

Received: 29 February 2020; Accepted: 24 March 2020; Published: 28 March 2020



Chemico-Biological Interactions 192 (2011) 155–159

Contents lists available at ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint



Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology

Martyn T. Smith ^{*}, Luoping Zhang, Cliona M. McHale, Christine F. Skibola, Stephen M. Rappaport

Genes and Environment Laboratory, School of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720-7356, United States



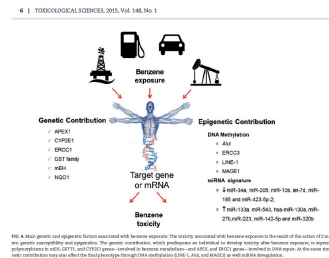
TOXICOLOGICAL SCIENCES, 148(1), 2015, 2–13
doi: 10.1093/toxsci/kfv165
Contemporary Review

CONTEMPORARY REVIEW

Key Genetic and Epigenetic Mechanisms in Chemical Carcinogenesis

Gloria Ravegnini, Gulia Sammarini, Patrizia Hrelia ¹, and Sabrina Angelini ^{1,2}

Department of Pharmacy and Biotechnology, Via Imerio 48, I-40126, University of Bologna, Bologna Italy



Formaldéhyde et Benzène perturbent les mécanismes épigénétiques.

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e



Hémopathies malignes et mécanismes épigénétiques: un lien qui n'est plus à démontrer

Int J Hematol
DOI 10.1007/s12185-012-1181-z

PROGRESS IN HEMATOLOGY

Epigenetics of hematopoiesis and hematopoietic malignancies

Epigenetic alterations in hematopoietic malignancies

Young Rock Chung · Emma Schatoff · Omar Abdel-Wahab

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Advance Publications 2015

Mutations in epigenetic regulators are involved in acute lymphoblastic leukemia relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Haowen Xiao^{1,2,*}, Li-Mengmeng Wang^{1,*}, Yi Luo^{1,*}, Xiaoyu Lai¹, Caihua Li³, Jimin Shi¹, Yamin Tan¹, Shan Fu¹, Yebo Wang¹, Ni Zhu¹, Jingsong He¹, Weiyan Zheng¹, Xiaohong Yu¹, Zhen Cai¹, He Huang¹

¹Bone Marrow Transplantation Center, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, P R China

nature
genetics

LETTERS

Juvenile myelomonocytic leukemia displays mutations in components of the RAS pathway and the PRC2 network

Aurélien Caye^{1 2 3}, Marion Strullu^{1 3}, Fabien Guidez¹, Bruno Cassinat^{1 4}, Steven Gazal^{5 6}, Odile Fenneteau⁷, Elodie Lainey^{1 2 7}, Kazem Nouri⁸, Saeideh Nakhaei-Rad⁸, Radovan Dvorsky⁸, Julie Lachenaud^{1 3}, Sabrina Pereira³, Jocelyne Vivent^{1 3}, Emmanuelle Verger^{1 4}, Dominique Vidaud^{9 10}, Claire Galambrun¹¹, Capucine Picard^{12 13 14}, Arnaud Petit¹⁵, Audrey Contet¹⁶, Marilynne Poirée¹⁷, Nicolas Sirvent¹⁸, Françoise Méchinaud¹⁹, Dalila Adjaoud²⁰, Catherine Paillard²¹, Brigitte Nelken²², Yves Reguerre²³, Yves Bertrand²⁴, Dieter Häussinger²⁵, Jean-Hugues Dalle^{2 26}, Mohammad Reza Ahmadian⁸, André Baruchel^{2 26}, Christine Chomienne^{1 2 4}, Hélène Cavé^{1 2 3}

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e



REVIEW ARTICLE

Disturbing the histone code in leukemia: translocations and mutations affecting histone methyl transferases

Martin Chopra, Stefan K. Bohlander*

Department of Molecular Medicine and Pathology, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

Cancer Genetics ■ (2014) ■

Cancer
Genetics

LETTER

doi:10.1038/nature09727

CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia

Charles G. Mullighan^{1*}, Jinghui Zhang^{2*}, Lawryn H. Kasper³, Stephanie Lerach³, Debbie Payne-Turner¹, Letha A. Phillips¹, Sue L. Heatley¹, Linda Holmfeldt¹, J. Racquel Collins-Underwood¹, Jing Ma¹, Kenneth H. Buetow^{3,6}, Ching-Hon Pui⁷, Sharyn D. Baker³, Paul K. Brindle³ & James R. Downing¹

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Advance Publications 2015

EZH2 in normal hematopoiesis and hematological malignancies

Laurie Herviou², Giacomo Cavalli², Guillaume Cartron^{3,4}, Bernard Klein^{1,2,3} and Jérôme Moreaux^{1,2,3}

¹Department of Biological Hematology, CHU Montpellier, Montpellier, France

Inserm anses

Hémopathies malignes et mécanismes épigénétiques: un lien qui n'est plus à démontrer

Int J Hematol
DOI 10.1007/s12185-012-1181-z

PROGRESS IN HEMATOLOGY

Epigenetics of hematopoiesis and hematopoietic malignancies



Cancer Genetics ■ (2014) ■

Cancer
Genetics

Epigenetic alterations in hematopoietic malignancies

Young Rock Chung · Emma Schatoff · Omar Abdel-Wahab

REVIEW ARTICLE

Disturbing the histone code in leukemia: translocations and mutations affecting histone methyl transferases

Martin Chopra, Stefan K. Bohlander*
Department of Molecular Medicine and Pathology, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

www.impactjourn

Mutation:
lymphoblastoid
hematopoiesis

Haowen Xia
Shi¹, Yamin
Xiaohong Yu

¹Bone Marrow Transplantation
P. R. China

nature
genetics

Juvenile
myelomonocytic
leukemia with
the PRC2

Aurélie Caye¹,
Odile Fenneteau,
Radovan Dvorski,
Emmanuelle Ver
Arnaud Petit¹⁵, Audrey
Françoise Méchinaud¹⁹,
Yves Reguerre²³, Yves
Mohammad Reza Ahmadi,
Hélène Cavé^{1, 2, 3}

NEWS & VIEWS

CANCER EPIGENETICS

Reading the future of leukaemia

ALEX W. WILKINSON & OR GOZANI

doi:10.1038/nature21894

doi:10.1038/nature09727

leukemia

Leona A. Phillips¹,
Angela Pui²

Leukemia 2015

leukemia

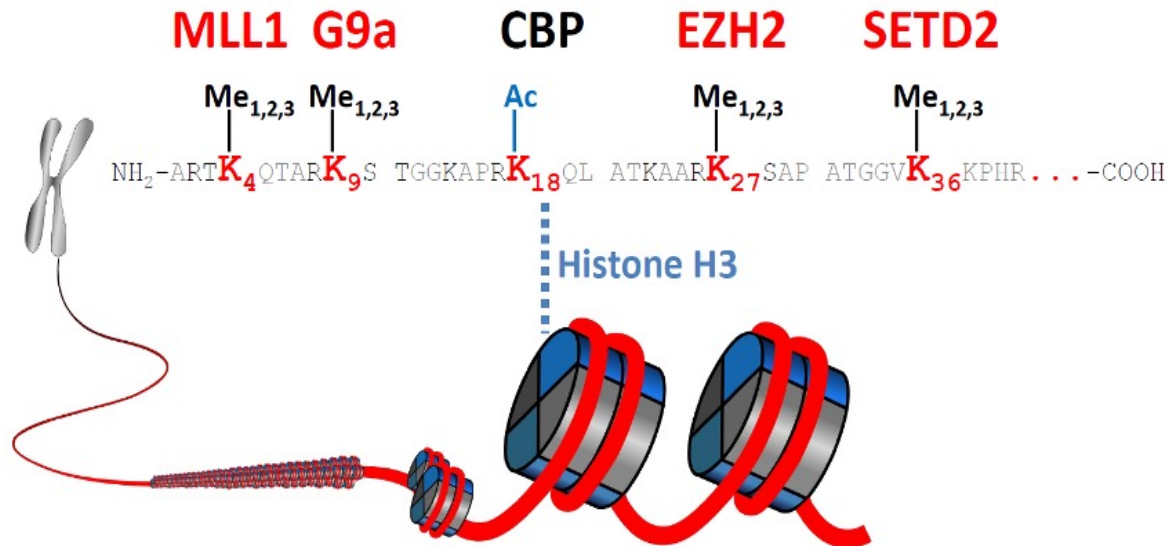
leukemia and

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e

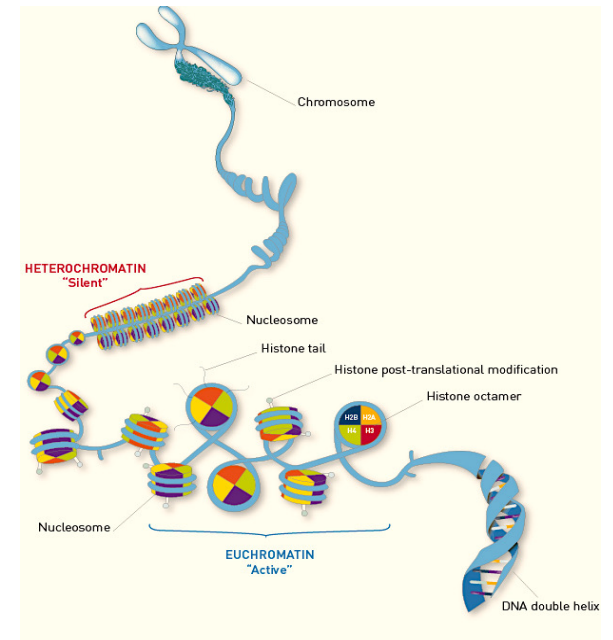


Hémopathies malignes et mécanismes épigénétiques: un lien qui n'est plus à démontrer



Principales marques épigénétiques de H3 associées à l'hématopoïèse

(d'après Chopra and Bohlander, 2014 ; Pasqualucci et al., 2011)



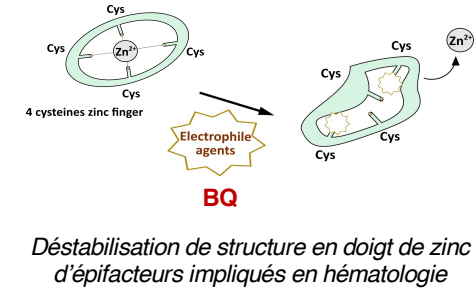
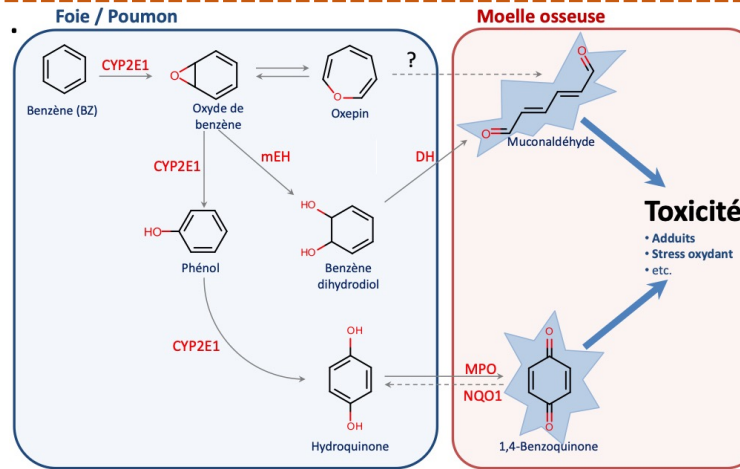
* Chromatine ouverte (Euchromatine)

* Chromatine Fermée (Hétérochromatine)

BENZENE et FORMALDEHYDE: rôles du métabolisme et mécanismes hématotoxiques

Benzène (BZ)

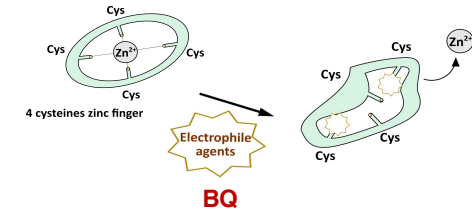
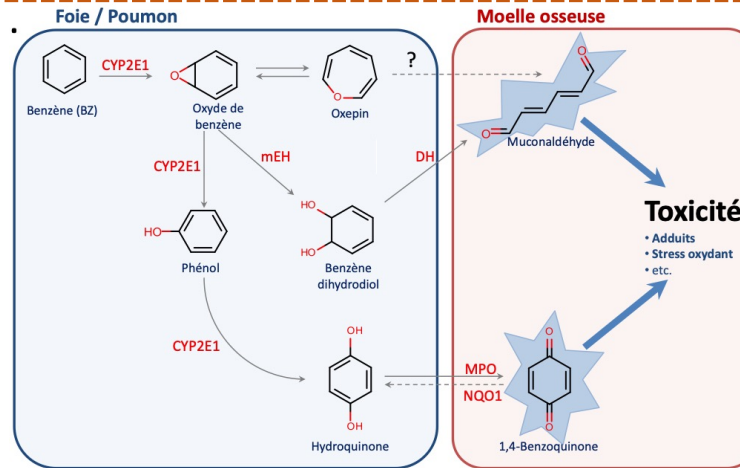
• Mieux documentés pour le benzène



BENZENE et FORMALDEHYDE: rôles du métabolisme et mécanismes hématotoxiques

Benzène (BZ)

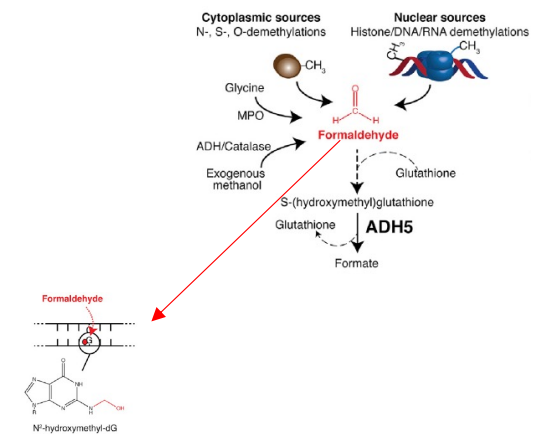
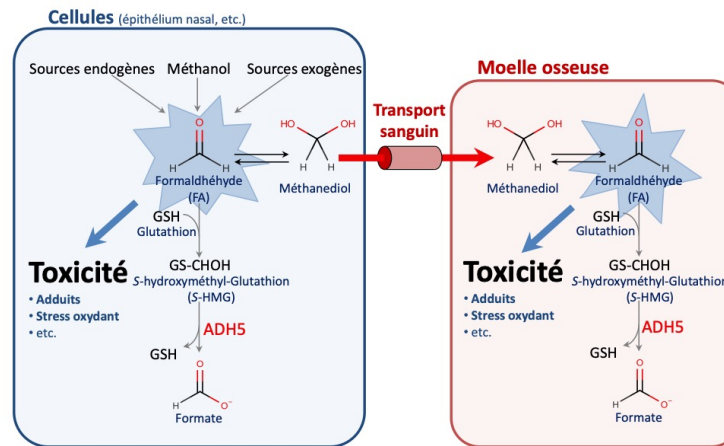
• Mieux documentés pour le benzène



Déstabilisation de structure en doigt de zinc d'épifacteurs impliqués en hématologie

Formaldéhyde (FA)

• « Peu clair » pour le formaldéhyde



BENZENE et FORMALDEHYDE: rôles du métabolisme et mécanismes hématotoxiques

Foie / Poumon

Moelle osseuse



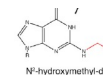
Arch Toxicol
DOI 10.1007/s00204-016-1760-5

ORGAN TOXICITY AND MECHANISMS

Formaldehyde induces toxicity in mouse bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells and enhances benzene-induced adverse effects

Chenxi Wei^{1,3} · Huaxiao Wen¹ · Langyue Yuan¹ · Cliona M. McHale² · Hui Li¹ · Kun Wang^{1,4} · Junlin Yuan¹ · Xu Yang¹ · Luoping Zhang²

Received: 17 November 2015 / Accepted: 13 June 2016



Benzène (BZ)

Formaldéhyde (FA)

Projet COVEPI

Impact d'expositions et de co-expositions au benzène et au formaldéhyde sur des marques épigénétiques associées à la leucémogénèse chez l'Homme

Porteur du projet

Fernando Rodrigues-Lima (PU Paris Diderot)
Université Paris Diderot
Unité BFA-CNRS UMR 8251
Equipe Réponses Moléculaires et Cellulaires aux Xénobiotiques

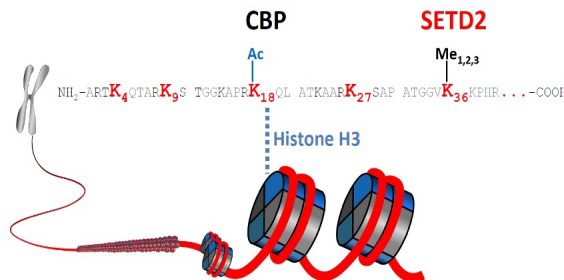
Equipe partenaire 1

Christine Chomienne (PU-PH Paris Diderot)
Fabien Guidez (CR Inserm)
Université Paris Diderot
Hôpital St-Louis et IUH
INSERM UMRS 1131
Hémopathies myéloïdes :
cellules souches, modèles précliniques et recherche translationnelle

Equipe partenaire 2

Slimane Ait-Si-Ali (DR CNRS)
Université Paris Diderot
Unité EDC-CNRS UMR 7216
Equipe Dynamique épigénétique et différenciation cellulaire

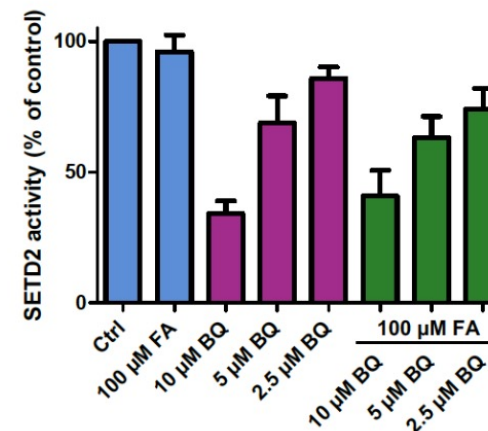
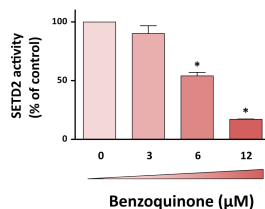
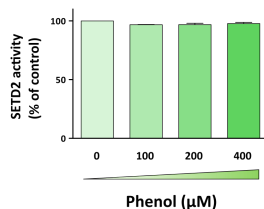
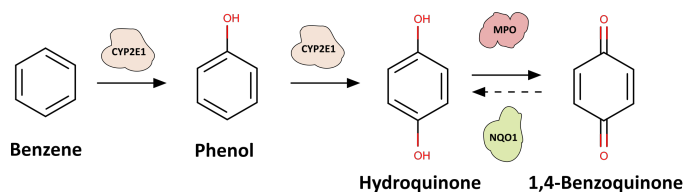
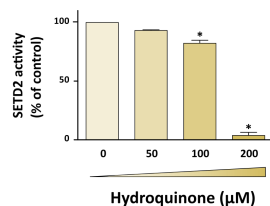
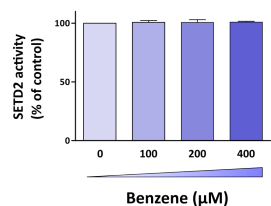
Identifier et caractériser de nouveaux mécanismes impliqués dans la leucémogénèse induite par l'exposition/co-exposition au benzène et au formaldéhyde



Projet COVEPI: Exposition/co-exposition BZ et/ou FA → impact catalytique et moléculaire sur les enzymes

• ENZYMOLOGIE EPIGENETIQUE MOLECULAIRE : CBP, SETD2

Effet de du benzène et formaldéhyde sur les enzymes épigénétiques SETD2



Effets du benzène et de ses métabolites sur l'activité de SETD2

Dosage réalisées sur des enzymes purifiées Le benzène (BZ) et phénol n'ont aucun effet sur l'activité de SETD2. Hydroquinone (HQ) et la benzoquinone (BQ) inhibent l'activité avec BQ possédant l'effet le plus sévère Respectivement IC₅₀= 6 μM and 150 μM

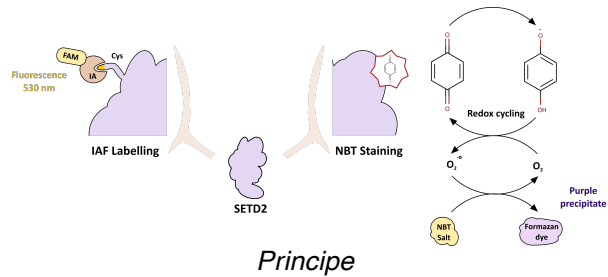
Effets de la BQ et du FA sur la méthylation de H3K36 sur SETD2

Dosage réalisées sur des enzymes recombinantes purifiées Mesure des activités par séparation en chromatographie HPLC avec des peptides H3 fluorescents Technique développée par le consortium (Duval et al. 2015)

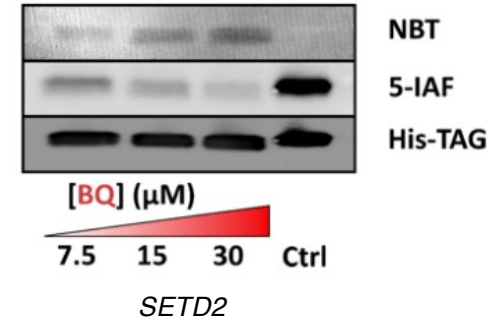
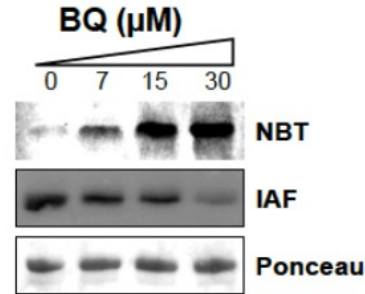
Projet COVEPI: Exposition/co-exposition BZ et/ou FA → impact catalytique et moléculaire sur les enzymes

• ENZYMOLOGIE EPIGENETIQUE MOLECULAIRE : CBP, SETD2

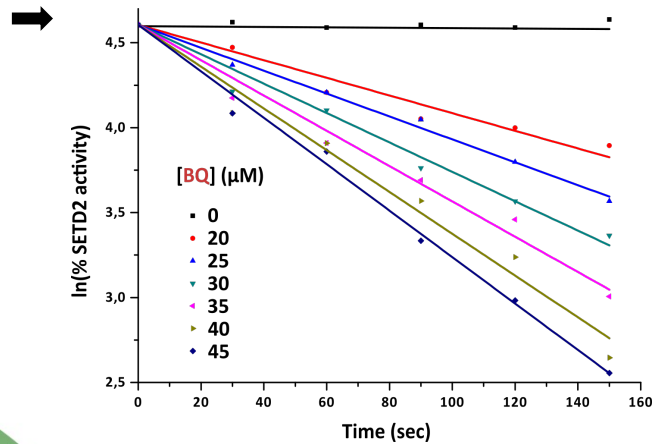
Formation d'adduits de BQ (métabolisme principal générée dans la MO) sur les cystéines de SETD2 et CBP



La détection d'adduit BQ se fait par l'utilisation du NBT après migration SDS-PAGE des échantillons d'enzymes exposées à la BQ.



➔ Confirmation par Mass Spetrométrie d'adduit de BQ sur les cystéines régulant l'activité enzymatique de CBP et SETD2



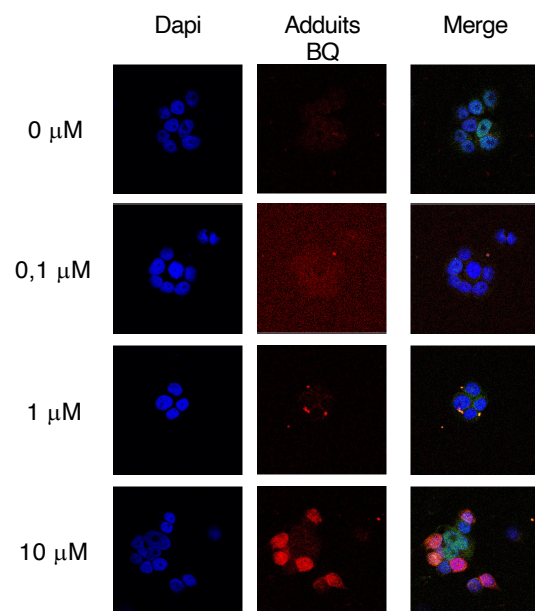
L'addition d'adduit de BQ est associée à l'inhibition de l'activité enzymatique SETD2 (et de CBP data not shown). Cette inhibition est rapide $k_{inact} = 300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Projet COVEPI: Exposition/co-exposition BZ et/ou FA → impact catalytique et moléculaire sur les enzymes

• MODELES CELLULAIRES : Lignées hématopoïétiques (K562) et cellules primaires CD34⁺ (Part 1,2,3)

Formation d'adduits de BQ dans nos modèles cellulaires et nos modèles in vivo

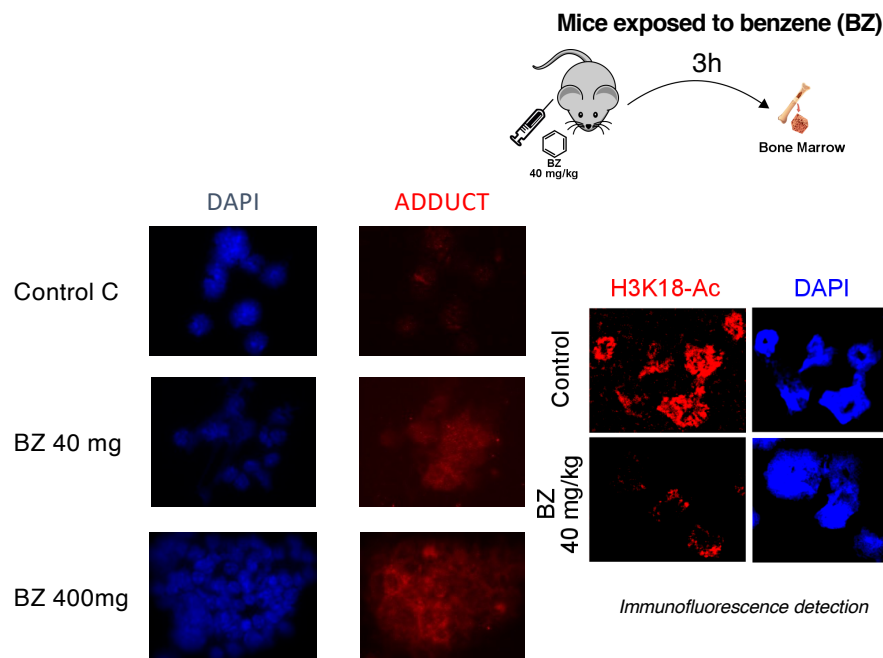
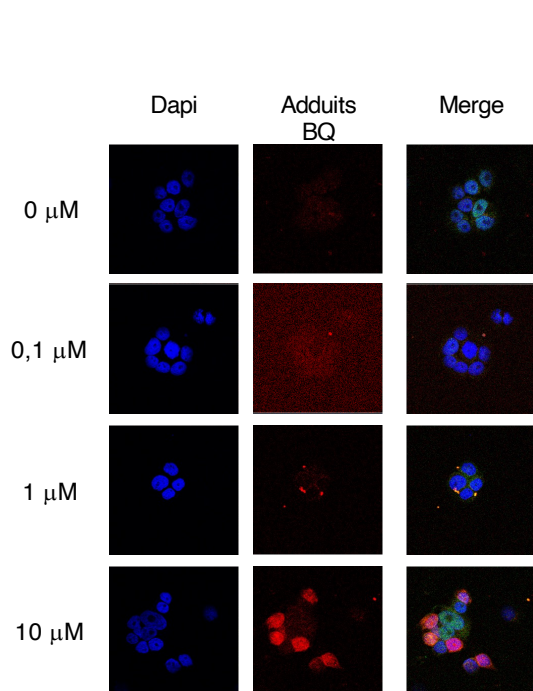
Cellules hématopoïétiques exposées à la BQ



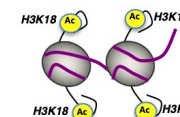
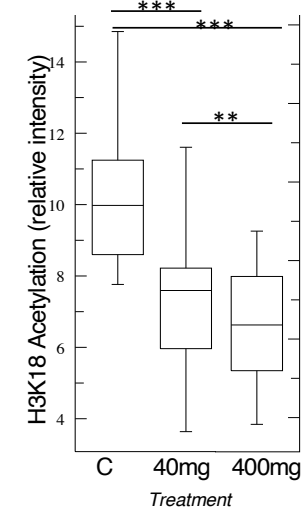
Projet COVEPI: Exposition/co-exposition BZ et/ou FA → impact catalytique et moléculaire sur les enzymes

• MODELES CELLULAIRES : Lignées hématopoïétiques (K562) et cellules primaires CD34+ (Part 1,2,3)

Formation d'adduits de BQ dans nos modèles cellulaires et nos modèles in vivo



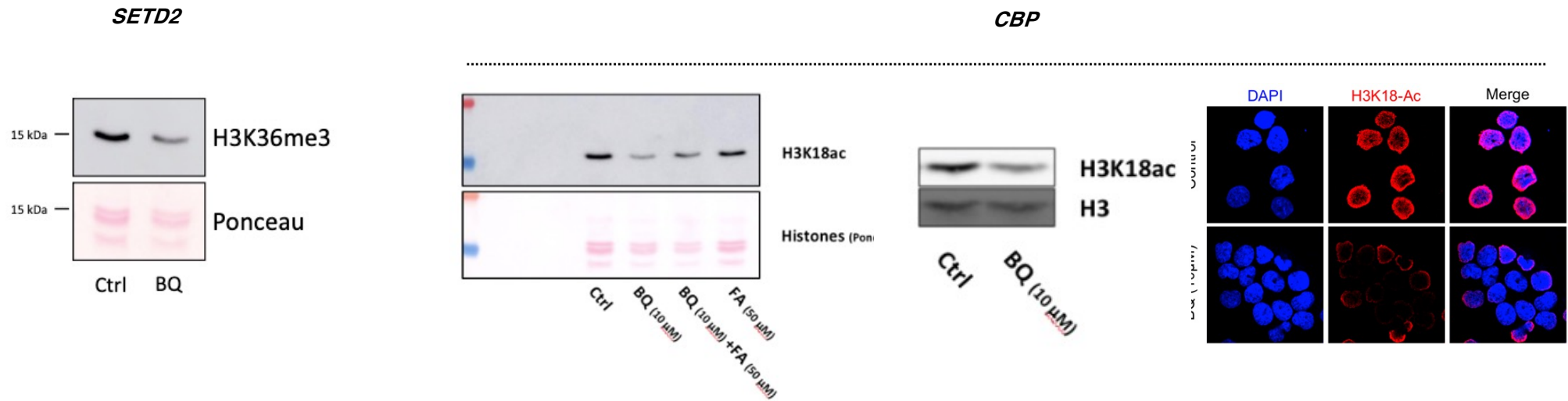
Histone Acetylation



Projet COVEPI: Exposition/co-exposition des cellules → impact sur les enzymes et histone H3

• MODELES CELLULAIRES : Lignées hématopoïétiques (K562) et cellules primaires CD34⁺ (Part 1,2,3)

BQ inhibite l'activité de SETD2 et CBP lors de l'exposition de cellules à faibles doses



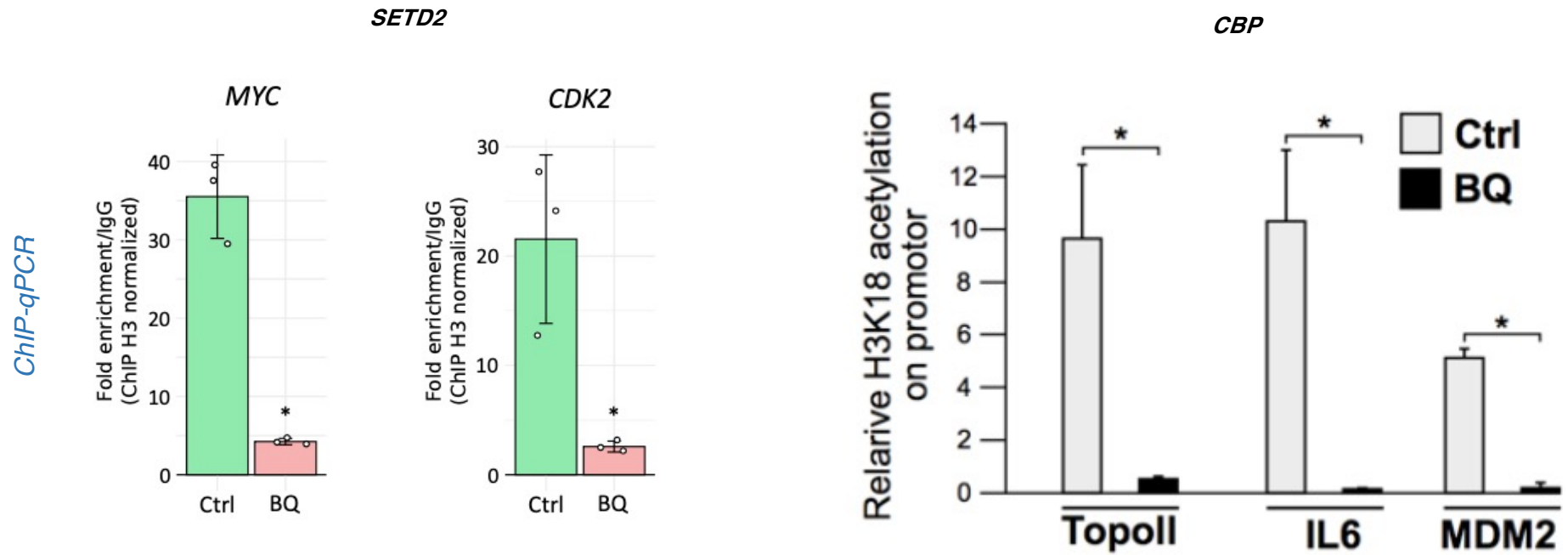
Exposition des cellules K562 à la BQ (10uM) ou/et FA (50uM). Détection des marques histones H3K36me (SETD2) et H3K18ac (CBP) par western blot et immunofluorescence

Projet COVEPI: Impact épigénétique et sur l'expression génique

(analyse globale ChIP-qPCR et RNA-Seq)

• ETUDES EPIGENOMIQUES: ChIP-qPCR/RNA-Seq

Effet de la BQ sur les marques H3K36me3 (SETD2) et H3K18ac (CBP) des promoteurs de gènes cibles



RNA-seq

Sur-expression de Myc et CDK2 après exposition à la BQ

Perte d'expression de TopoII, IL6 et MDM2 après exposition à la BQ

Exposome et santé publique

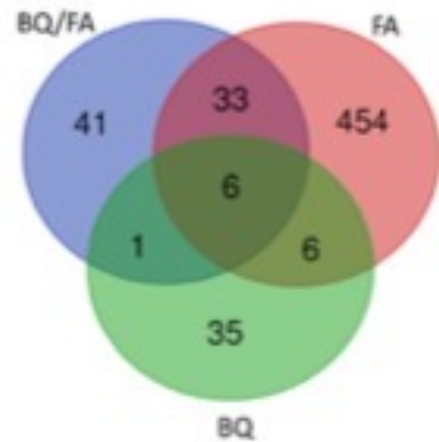
Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e

Projet COVEPI: Impact épigénétique et sur l'expression génique (analyse globale RNA-Seq et ATAC-Seq)

• ETUDES EPIGENOMIQUES: RNA-Seq/ATAC-seq

Effet de la BQ et du FA sur l'expression des gènes (RNA-Seq) et la compaction de la chromatine (ATAC-Seq)

RNA-seq



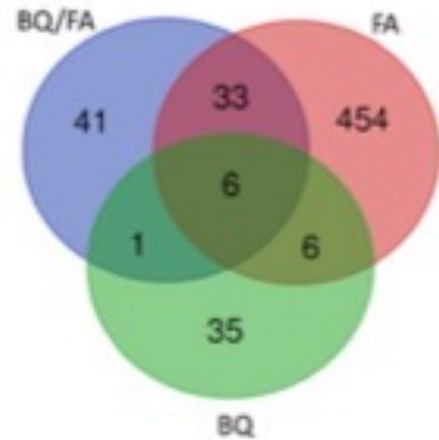
Effets de la BQ, FA et BQ/FA sur l'expression génique
Diagramme de Venn représentant le nombre de gènes
Dont l'expression est modifiée d'au moins 50%

Projet COVEPI: Impact épigénétique et sur l'expression génique (analyse globale RNA-Seq et ATAC-Seq)

• ETUDES EPIGENOMIQUES: RNA-Seq/ATAC-seq

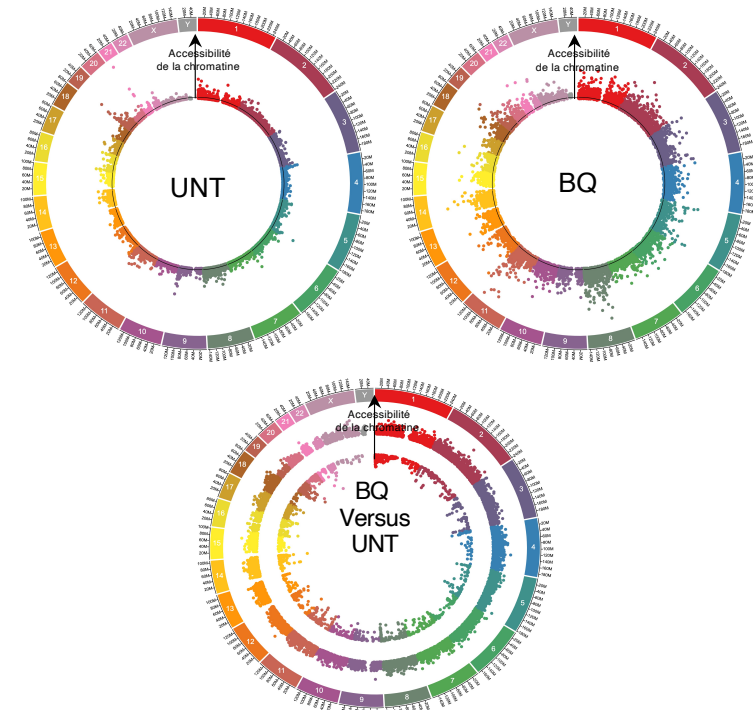
Effet de la BQ et du FA sur l'expression des gènes (RNA-Seq) et la compaction de la chromatine (ATAC-Seq)

RNA-seq



Effets de la BQ, FA et BQ/FA sur l'expression génique
Diagramme de Venn représentant le nombre de gènes
Dont l'expression est modulée d'au moins 50%

ATAC-Seq



Cells were exposed to 1 μM BQ for 10 minutes (BQ) or not (UNT),
harvested 20 minutes after exposition and submitted to ATAC-seq.
Circos plots show whole genome accessibility with
Chromatin decompaction in BQ exposed cells.

Projet COVEPI: Conclusions et perspectives

C1 Nouveau mécanisme moléculaire direct
Induisant la baisse de marques épigénétiques

C2 FA ne semble pas être suffisamment réactif
pour perturber l'activité des épi-enzymes étudiées
Pas de potentialisation de l'effet de la BQ dans notre système

P Controverse du FA (problématique endogène/exogène)
autre mécanisme d'hémototoxicité?! (futur demande anses)

Effet de la BQ plus globale que prévue
Action sur séquences répétées du génome

Exposome
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12^e

Productions



Research Article | Article

The Benzene Hematotoxic and Reactive Metabolite 1,4-Benzoquinone Impairs the Activity of the Histone Methyltransferase SET Domain Containing 2 (SETD2) and Causes Aberrant Histone H3 Lysine 36 Trimethylation (H3K36me3)

Jérémy Berthelet, Christina Michail, Linh-Chi Bui, Louise Le Coadou, Valentina Sirri, Li Wang, Nicolas Dulphy, Jean-Marie Dupret, Christine Chomienne, Fabien Guidez, and Fernando Rodrigues-Lima
Molecular Pharmacology September 2021, 100 (3) 283-294; DOI: <https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000303>



Human CREBBP acetyltransferase is impaired by etoposide quinone, an oxidative and leukemogenic metabolite of the anticancer drug etoposide through modification of redox-sensitive zinc-finger cysteine residues

Shouche Zhang,¹ Jérémy Berthelet,^{1,2} Christina Michail,¹ Linh-Chi Bui,¹ Parhong Guo,¹ Bingling Liu,¹ Benjamin Duval,¹ Justine Renault,¹ Jean-Marie Dupret,¹ Fabien Guidez,¹ Christine Chomienne,^{1,3} Fernando Rodrigues-Lima^{1,4,5}



J. Biol. Chem. 2019 Aug 16; 294(33): 12483-12494.
Published online 2019 Jun 27. doi: [10.1074/jbc.RA119.008866](https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008866)

PMCID: PMC6696853
PMID: 31249582

Benzoquinone, a leukemogenic metabolite of benzene, catalytically inhibits the protein tyrosine phosphatase PTPN2 and alters STAT1 signaling

Bernard Dugas,^{1,2} Linh-Chi Bui,¹ Cécile Mathieu,^{1,3} Qing Nian,^{1,4} Jérôme Berthelet,^{1,2} Ximeng Xu,⁵ Iman Haddad,¹ Joëlle Viot,⁵ Jean-Marie Dupret,¹ Florent Buis,¹ Fabien Guidez,¹ Christine Chomienne,^{1,3} and Fernando Rodrigues-Lima^{1,5}

Author information • Article notes • Copyright and License information • Disclaimer

Préparation de deux manuscrits

- Effet de BQ sur la fonction de CBP
- Effet de BQ sur la méthylation des rétrotransposons

