



Rencontres scientifiques

08  
juillet 2019

Maison de la RATP  
Espace du Centenaire  
189, rue de Bercy - 75012 Paris

# Perturbateurs endocriniens

Recherche et perspectives



**Neuroscience Paris-Seine - Institut Biologie Paris-Seine  
“Neuroplasticity of Reproductive Behaviors”**

**Quand la perturbation endocrinienne rencontre l'épigénétique  
« When endocrine disruption meets epigenetics »**

## LE TEMPS

Épigénétique, ou quand l'environnement influence les gènes

## What is Epigenetics

Father's Exposure to Phthalates Impact Epigenetic Marks on Sperm DNA

## Technology Networks.com

Susceptibility to Endocrine Disruptors May Depend on Your Genes

## Journal of a DES Daughter

Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors

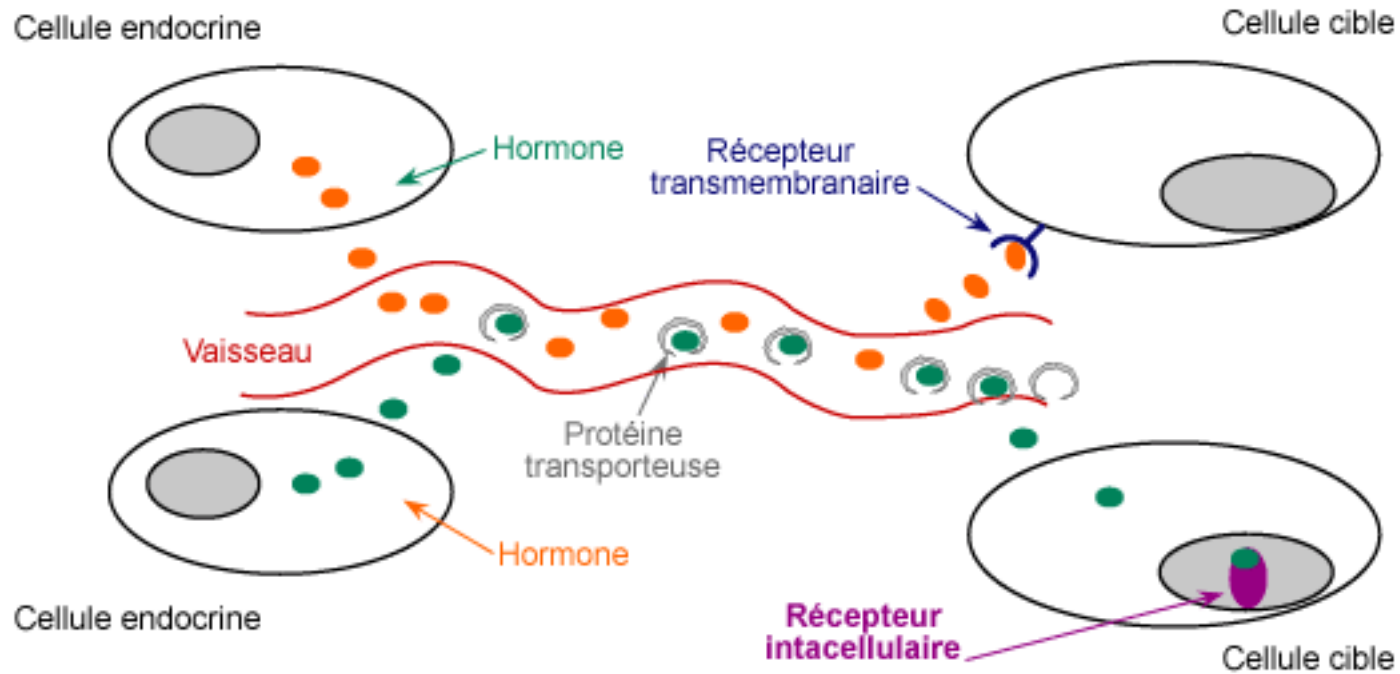
## Organisation mondiale de la santé (IPCS, 2002):

An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.

A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.



# Systèmes endocriniens



© LIPCOM-Cellule multimedia-Pmi

50 aine d'hormones ou peptides

Reproduction

Croissance

Métabolisme

Faim / satiété

Comportements émotionnels

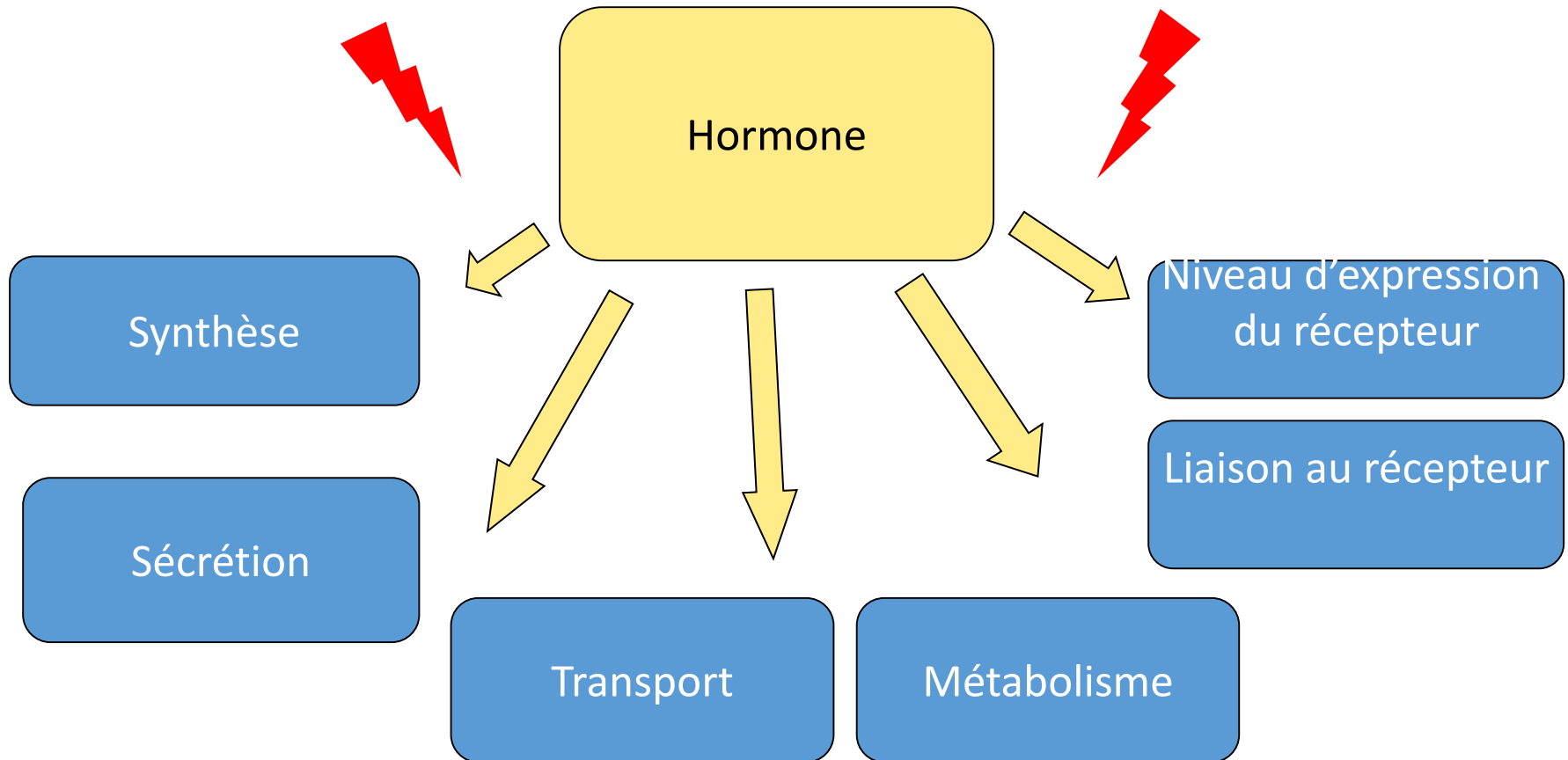
Fonctions cognitives

...

# Perturbation du système endocrinien

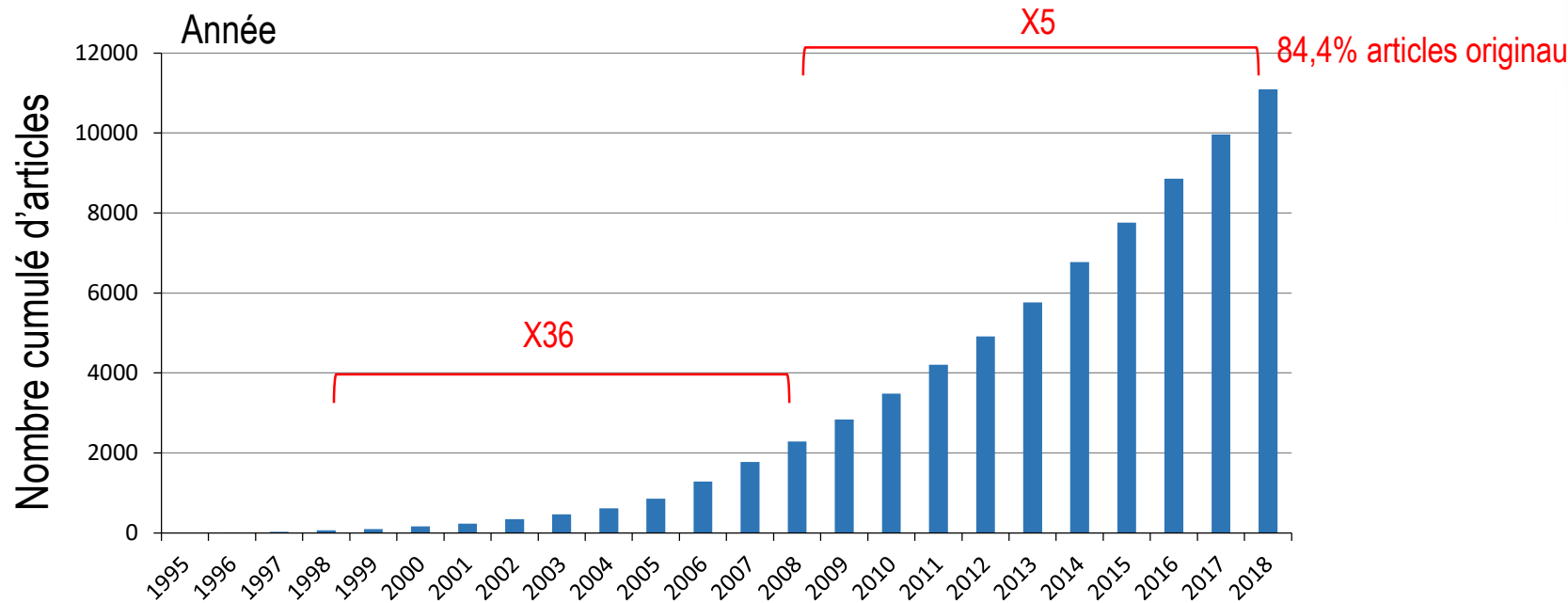
Perturbateur endocrinien

Perturbateur endocrinien



# Vulnérabilité à l'exposition

- Activité Intrinsèque de la molécule
- Durée et fréquence de l'exposition
- Voie(s) d'exposition (orale, respiratoire, dermique...)
- Dose de la molécule
- Sexe
- Périodes d'exposition (développement, puberté, âge adulte)
- ...



Pubmed (Biologie; Médecine): Endocrine Disruptor

Mesure de l'exposition  
Etudes épidémiologiques  
Etudes animales in vivo  
Etudes in vitro, in silico  
Modélisation...



Beaucoup de publications sur une petite proportion de molécules (BPA, alkylphénols, phtalates...)

Substances interdites

Substances émergentes?

Systèmes étudiés: Reproduction, système nerveux, métabolisme...

Os, surrénales, système gastro-intestinal, glande pinéale et rythme circadien...

Peu d'études sur les effets de mélanges

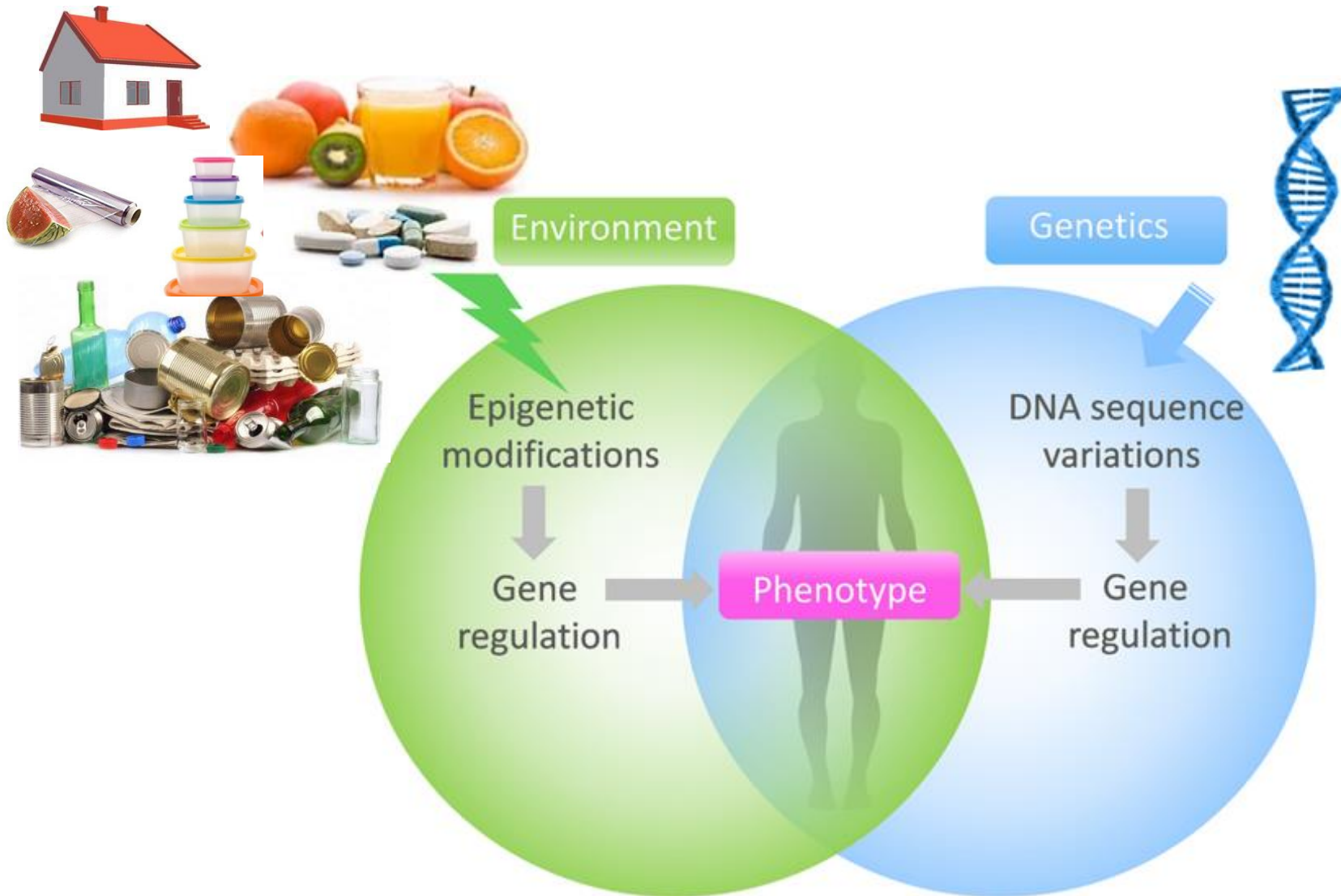
Etudes de mélanges de la même famille

De plus en plus de publications se focalisent sur de faibles doses, voire niveaux de l'exposition environnementale

Les périodes d'exposition les plus étudiées (foétale, néonatale, postnatale, pré-pubertaire)

Analyses de l'exposition environnementale aux substances chimiques séparément des autres facteurs environnementaux (stress, régime alimentaire...)

# L'environnement influence le phénotype



# The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

Barker D.J.P

## Famine aux Pays-Bas: hiver 1944-1945

Maladies cardiovasculaires, métaboliques, cognitives chez les adultes exposés in utero

## Famine en Chine (1959-1961)

Maladies cardiovasculaires

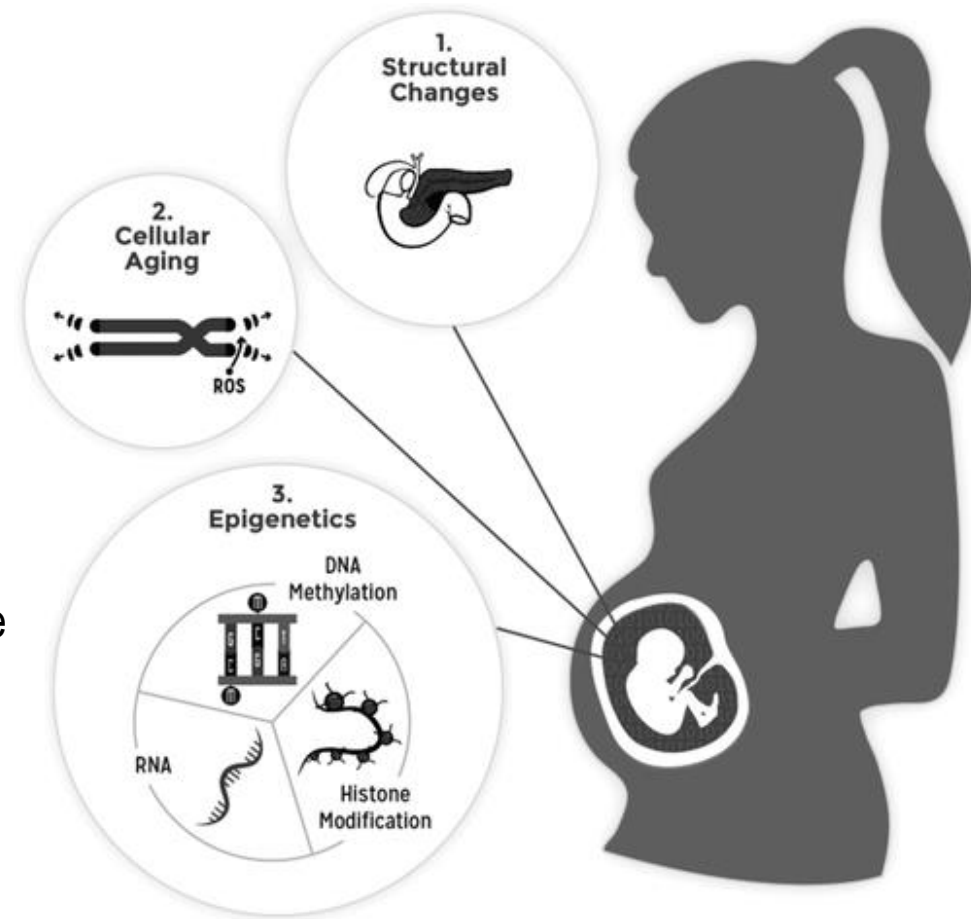
## Guerre du Biafra au Niger (1967-1970)

Maladies métaboliques

## Etudes animales:

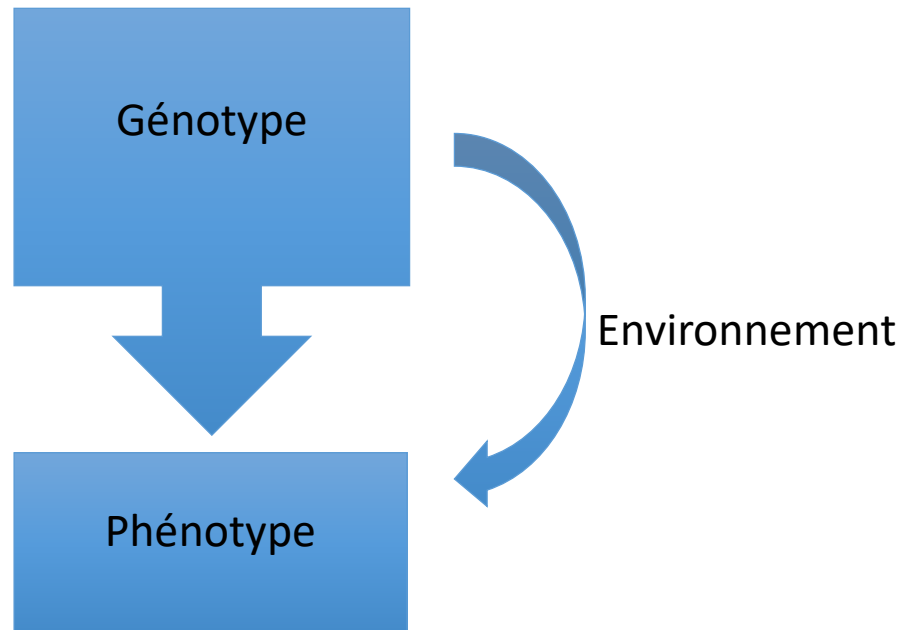
Retard de croissance utérine:

- Développement du diabète de type 2 chez l'adulte
- Obésité
- Hypertension
- Dépression



# L'épigénétique dans sa définition du 21<sup>ème</sup> siècle

Epigenetic modifications defined as heritable changes in gene function that occur without a change in the nucleotide sequence (Bird 2007, Goldberg et al. 2007, Berger et al. 2009).



# Modifications épigénétiques

Quelles sont-elles?

Comment relient-elles l'exposition environnementale aux effets à long terme?

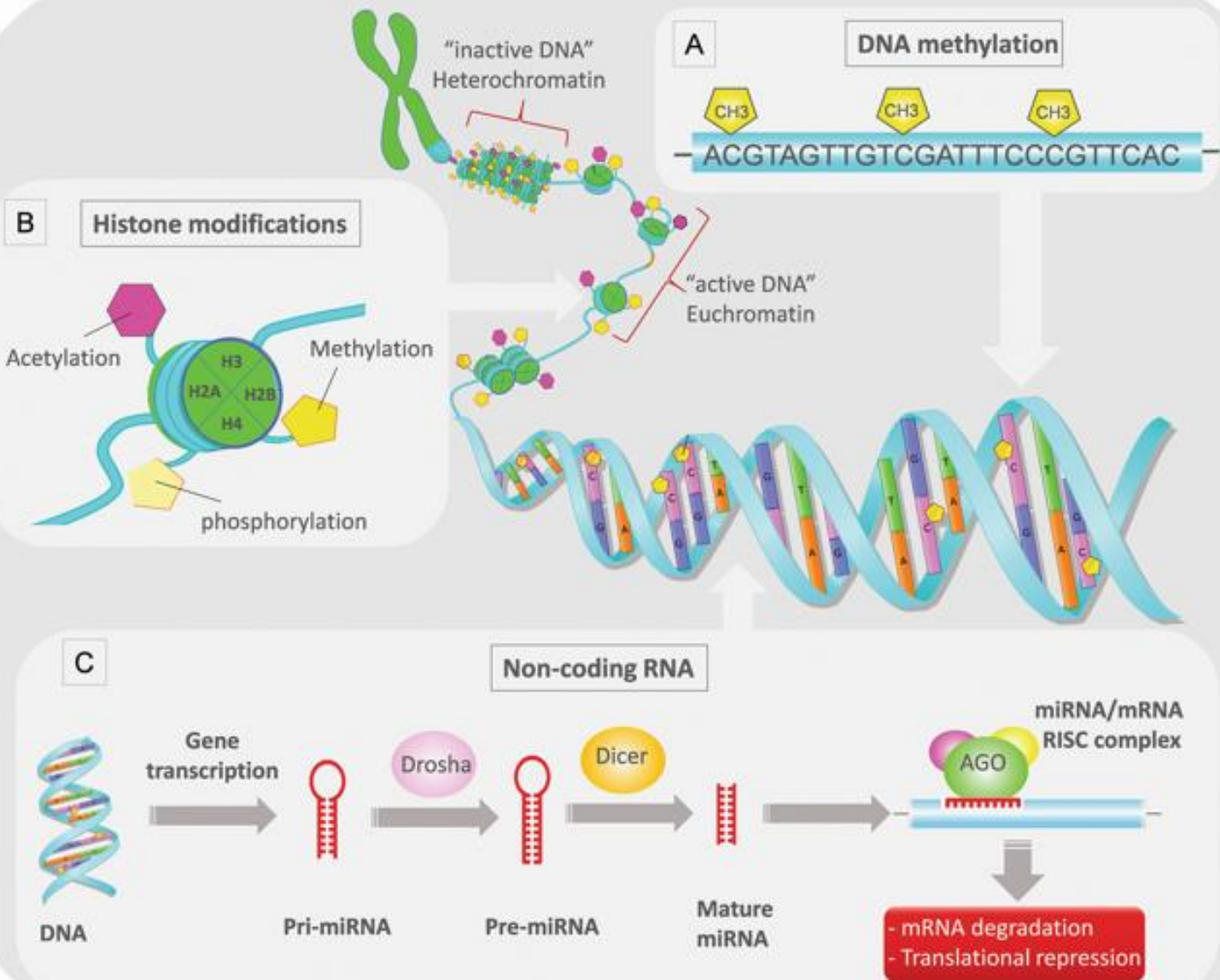
Voire transgénérationnels?

Quel lien avec les systèmes endocriniens?

Relèvent-elles de la perturbation endocrinienne?

Sont-elles limitées aux stades développementaux?





# Quand l'endocrinologie rencontre l'épigénétique

## Régulation épigénétique du système endocrinien:

- Hormones et peptides: somatostatine, vasopressine, insuline, leptine...
- Enzymes impliquées dans la biosynthèse et la dégradation des hormones stéroïdes (P450scc, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 $\alpha$ -hydroxylase, aromatase)
- Récepteurs nucléaires des androgènes, des oestrogènes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), progestérone, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, acide rétinoïque, hormones thyroïdiennes...
- Récepteurs de la somatostatine, vasopressine, insuline, leptine, FSH, TSH, IGF2...

## Régulation endocrinienne des mécanismes épigénétiques:

DNA methyl-transferases, MeCP2 par les oestrogènes

Histones acétyltransférases, déacétylases par les oestrogènes ou l'acide rétinoïque

# Sex-Specific Effects of Testosterone on the Sexually Dimorphic Transcriptome and Epigenome of Embryonic Neural Stem/Progenitor Cells

SCIENTIFIC REPORTS | 6:36916 | DOI:10.1038/srep36916 2016

Matthew S. Bramble<sup>1</sup>, Lara Roach<sup>1</sup>, Allen Lipson<sup>1</sup>, Neerja Vashist<sup>1</sup>, Ascia Eskin<sup>1</sup>, Tuck Ngun<sup>1</sup>, Jason E. Gosschalk<sup>1</sup>, Steven Klein<sup>1</sup>, Hayk Barseghyan<sup>1</sup>, Valerie A. Arboleda<sup>1,2</sup> & Eric Vilain<sup>1</sup>

PHILOSOPHICAL  
TRANSACTIONS B

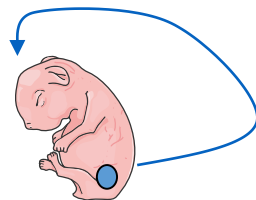
2016

[rstb.royalsocietypublishing.org](http://rstb.royalsocietypublishing.org)

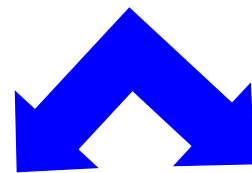
Epigenetic mechanisms in sexual  
differentiation of the brain and behaviour

Nancy G. Forger

Vie périnatale

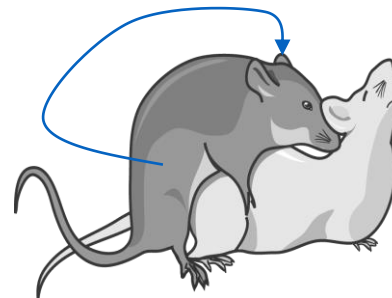


Organisation



Testostérone

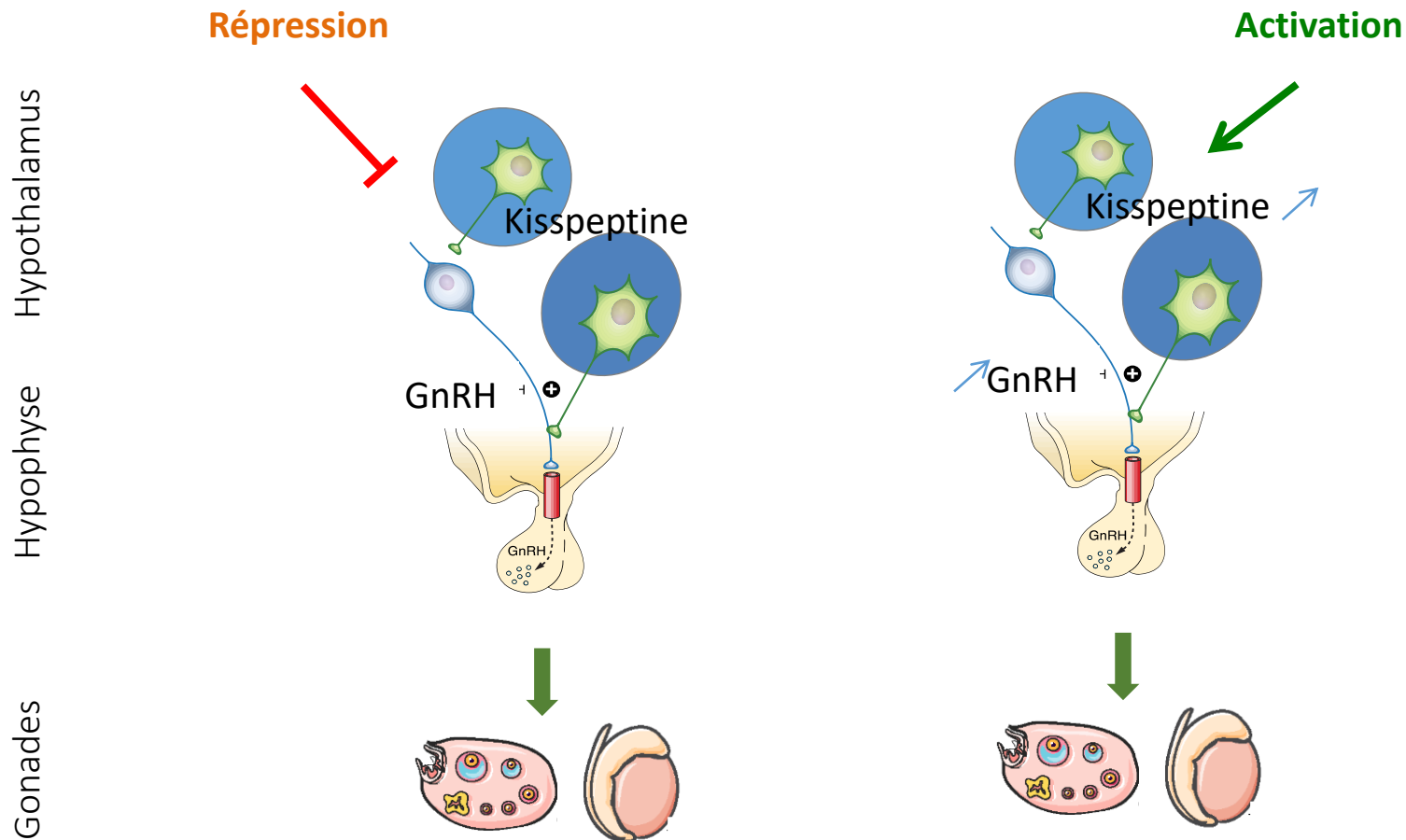
Age adulte



Activation

# Epigenetic regulation of puberty via Zinc finger protein-mediated transcriptional repression

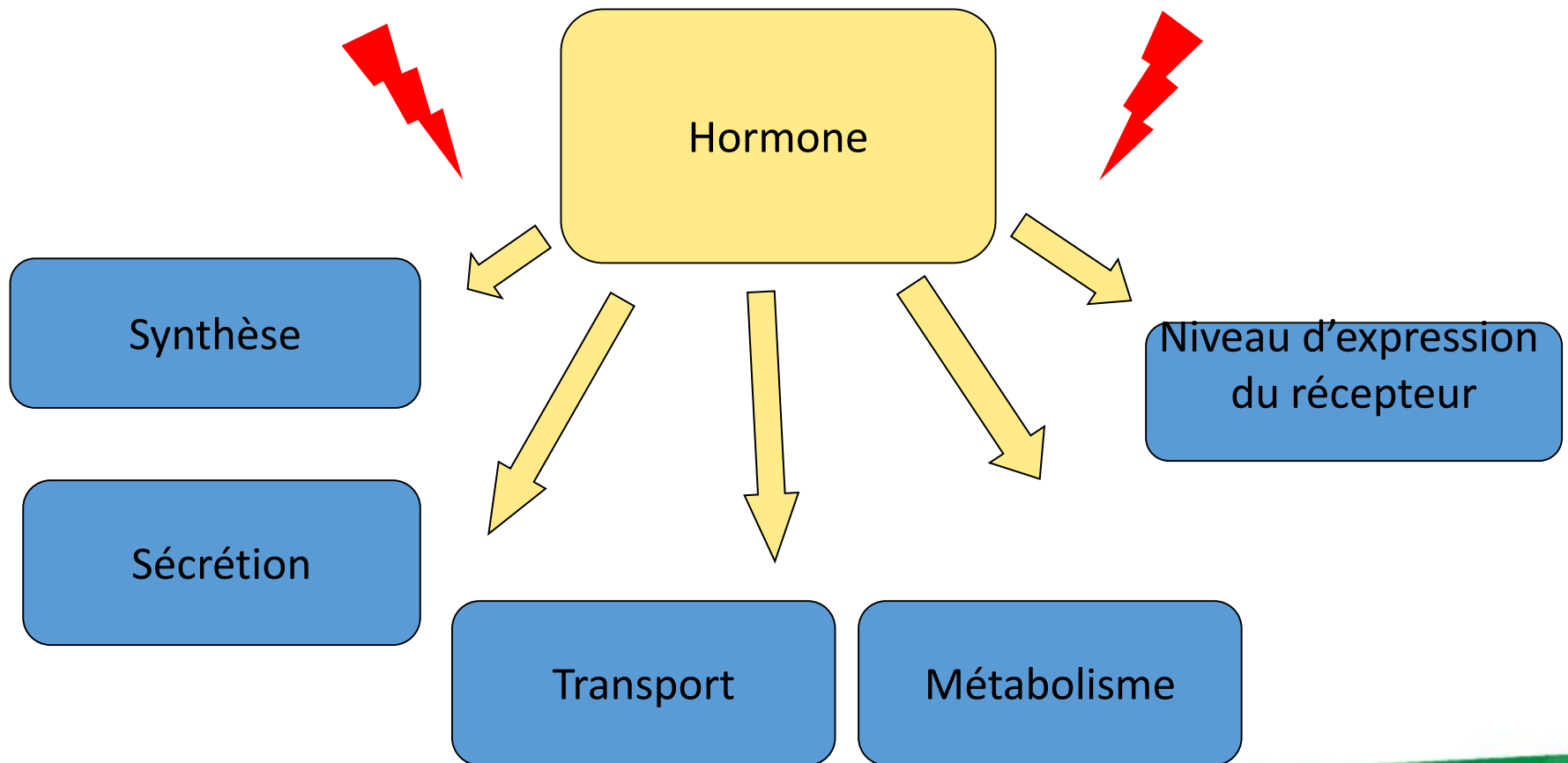
Alejandro Lomniczi<sup>1,\*</sup>, Hollis Wright<sup>1,\*</sup>, Juan Manuel Castellano<sup>1,2,\*†</sup>, Valerie Matagne<sup>1,\*†</sup>, Carlos A. Toro<sup>1</sup>, Suresh Ramaswamy<sup>3</sup>, Tony M. Plant<sup>3</sup> & Sergio R. Ojeda<sup>1</sup> NATURE COMMUNICATIONS 2016



# Les modifications épigénétiques relèvent-elles de la perturbation endocrinienne?

Perturbateur endocrinien

Perturbateur endocrinien

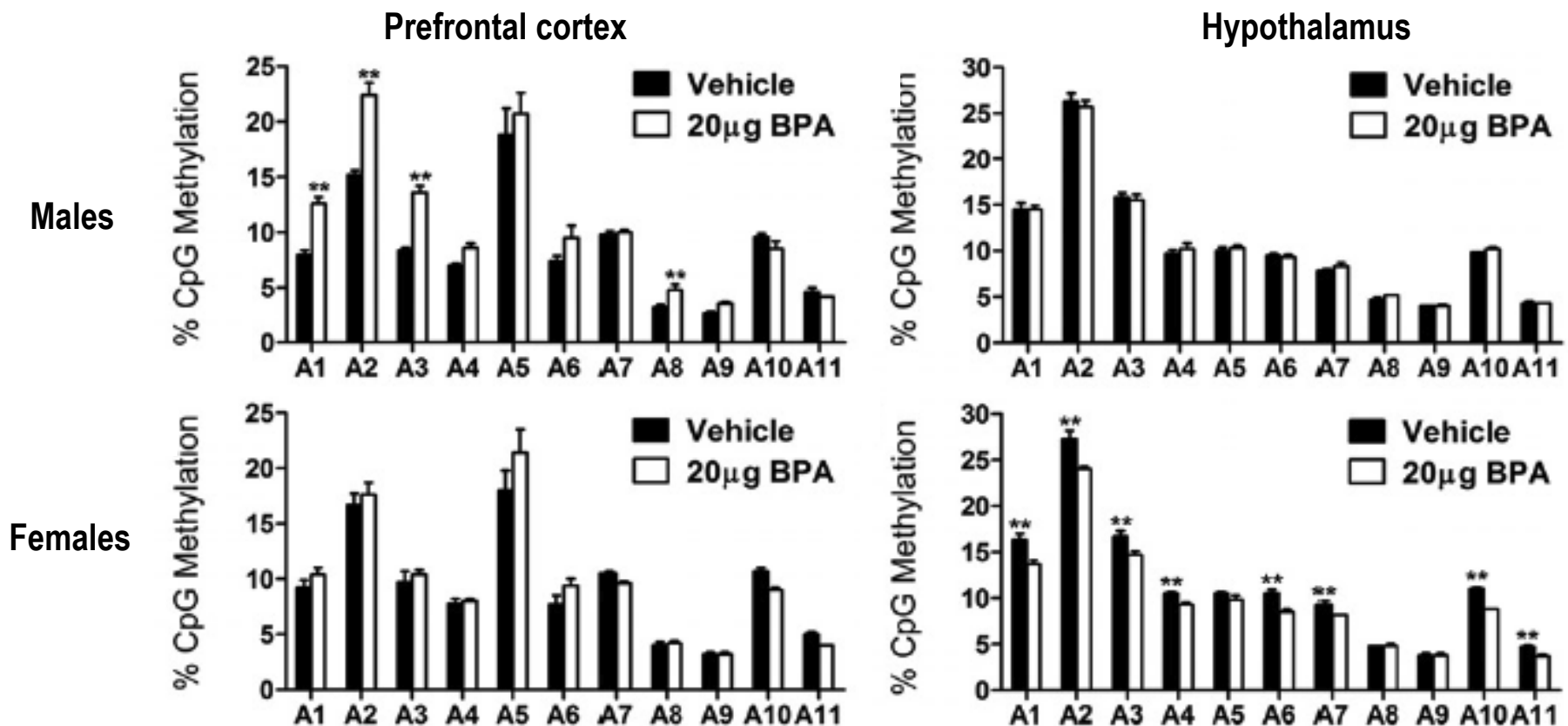




# Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure

Kundakovic et al., PNAS 2013

Exposure: Gestational day 0 - GD19; Analysis: postnatal day 28



# Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility

Science 2005

Matthew D. Anway, Andrea S. Cupp,<sup>\*</sup> Mehmet Uzumcu,<sup>†</sup>  
Michael K. Skinner<sup>‡</sup>

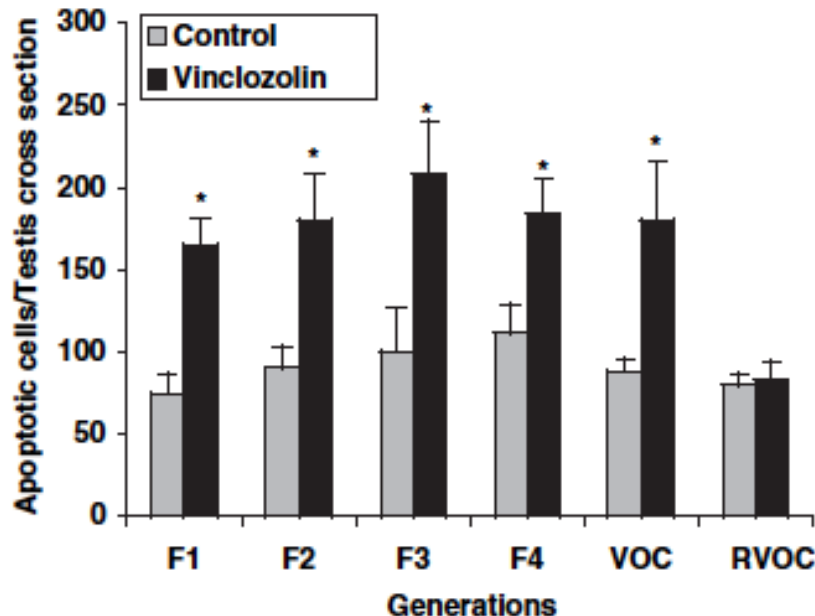
Rattes gravides

Vinclozolin 100 mg/Kg

E8

E15

E20



Effets transgénérationnels  
Transmis par le sperme  
Impliquent une hyperméthylation

**Les régulations épigénétiques sont-elles restreintes aux stades développementaux?**

---

# Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory

Somi Kim and Bong-Kiun Kaang

Experimental & Molecular Medicine (2017) 49, e281; doi:10.1038/emm.2016.140  
© 2017 KSEMR. All rights reserved 2092-6413/17

REVIEW

---

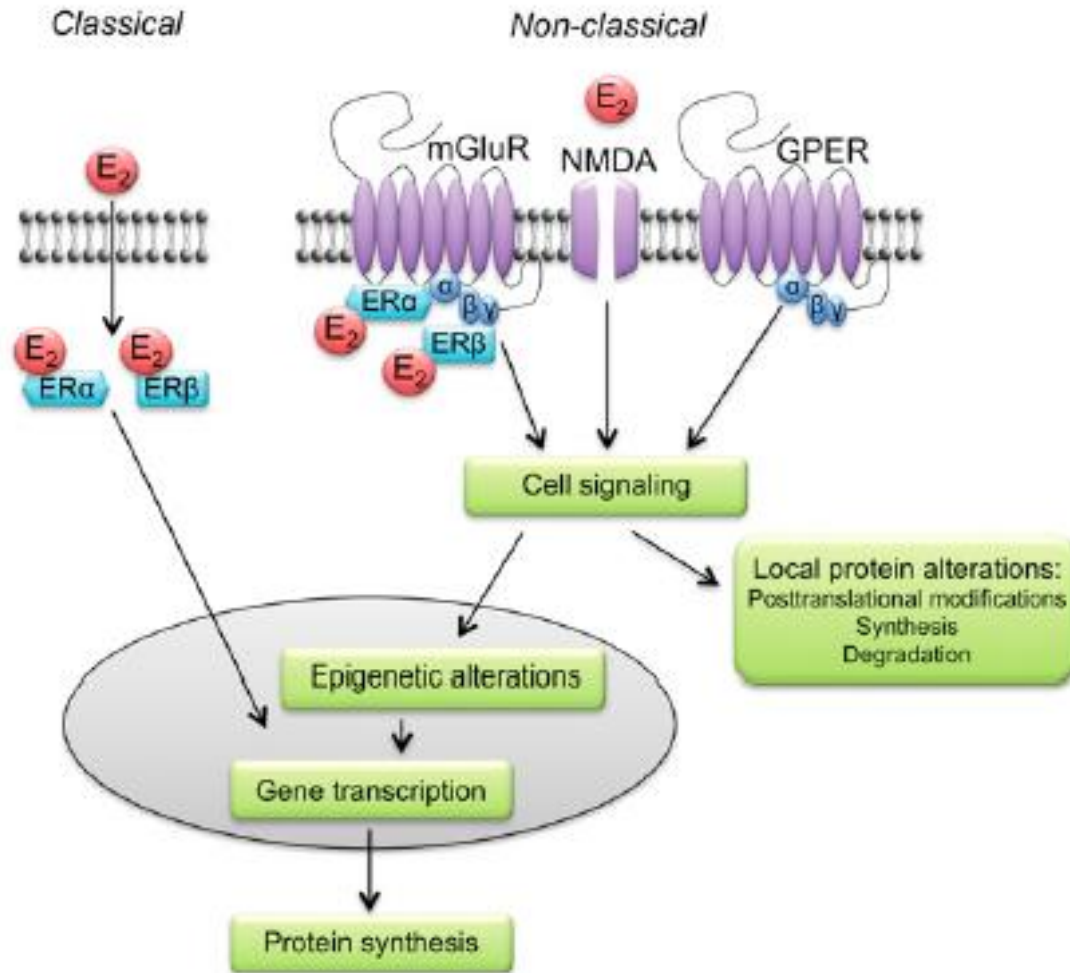
NEUROSCIENCE

# Histone deacetylases in memory and cognition

Jay Penney<sup>1,2</sup> and Li-Huei Tsai<sup>1,2\*</sup>

www.SCIENCESIGNALING.org 9 December 2014

# Régulation par les oestrogènes

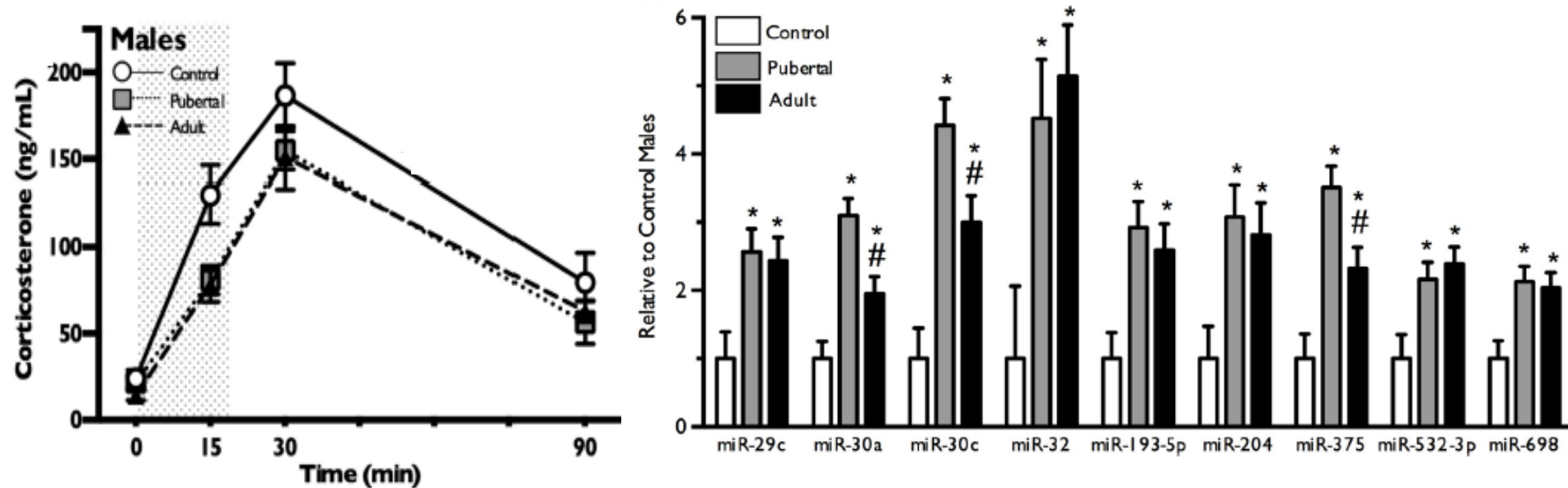




# Paternal Stress Exposure Alters Sperm MicroRNA Content and Reprograms Offspring HPA Stress Axis Regulation

Ali B. Rodgers, Christopher P. Morgan, Stefanie L. Bronson, Sonia Revello, and Tracy L. Bale

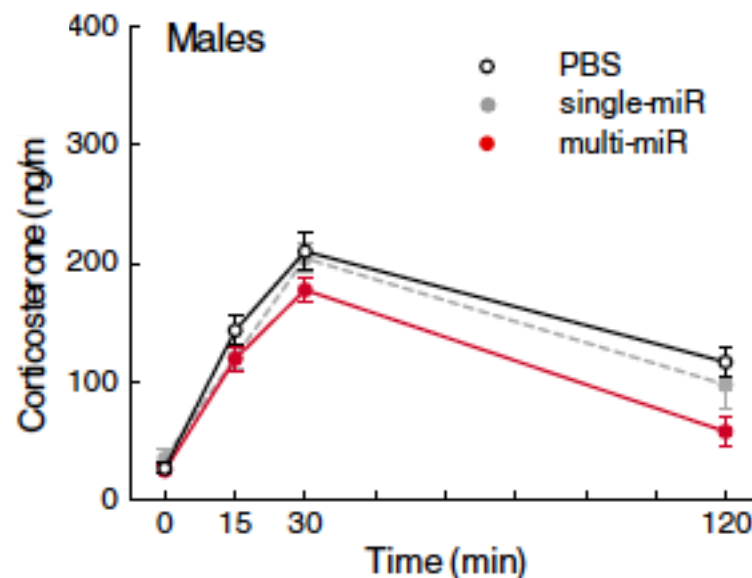
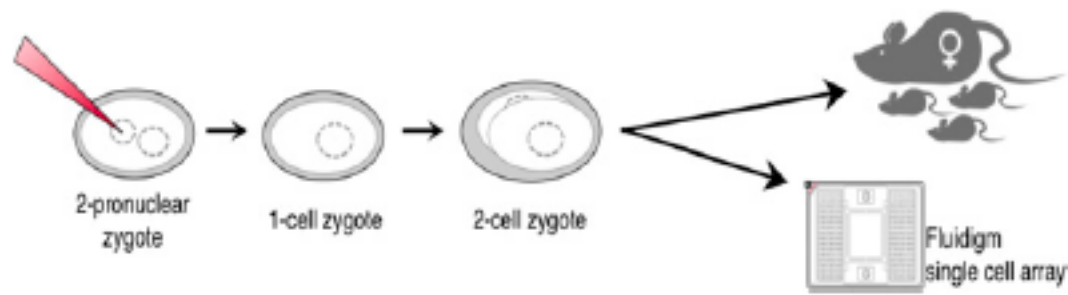
Department of Animal Biology, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania Philadelphia, Pennsylvania 19104



# Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress

Ali B. Rodgers, Christopher P. Morgan, N. Adrian Leu, and Tracy L. Bale<sup>1</sup>

PNAS | November 3, 2010



## Conclusions et perspectives

Modifications épigénétiques = mécanismes physiologiques (développement, différenciation, fonctionnement normal des cellules)

**Opèrent pendant toute la vie d'un individu**

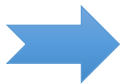
Facteurs externes peuvent entraîner une dérégulation épigénétique



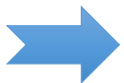
Mécanismes moléculaires de la régulation épigénétique

Mécanismes de la transmission transgénérationnelle

Réversibilité?



Régulations endocriniennes



Etudes épigénétiques et transgénérationnelles à des doses environnementales; effets de mélanges de molécules

**Effets combinés des facteurs environnementaux**

**Merci de votre attention**





# Effets de mélanges de PE à des doses environnementales

## Mélange de phtalates:

Exposure to an environmentally relevant phthalate mixture during prostate development induces microRNA upregulation and transcriptome modulation in rats. [Scarano et al. Toxicol Sci 2019](#)

Tissue-specific changes in Srebf1 and Srebf2 expression and DNA methylation with perinatal phthalate exposure. [Moody et al. Environ Epigenet 2019](#)

Chronic low-dose exposure to a mixture of environmental endocrine disruptors induces microRNAs/isomiRs deregulation in mouse concomitant with intratesticular estradiol reduction. [Bunay et al. Sci Rep 2017](#)

## Mélange de PCBs:

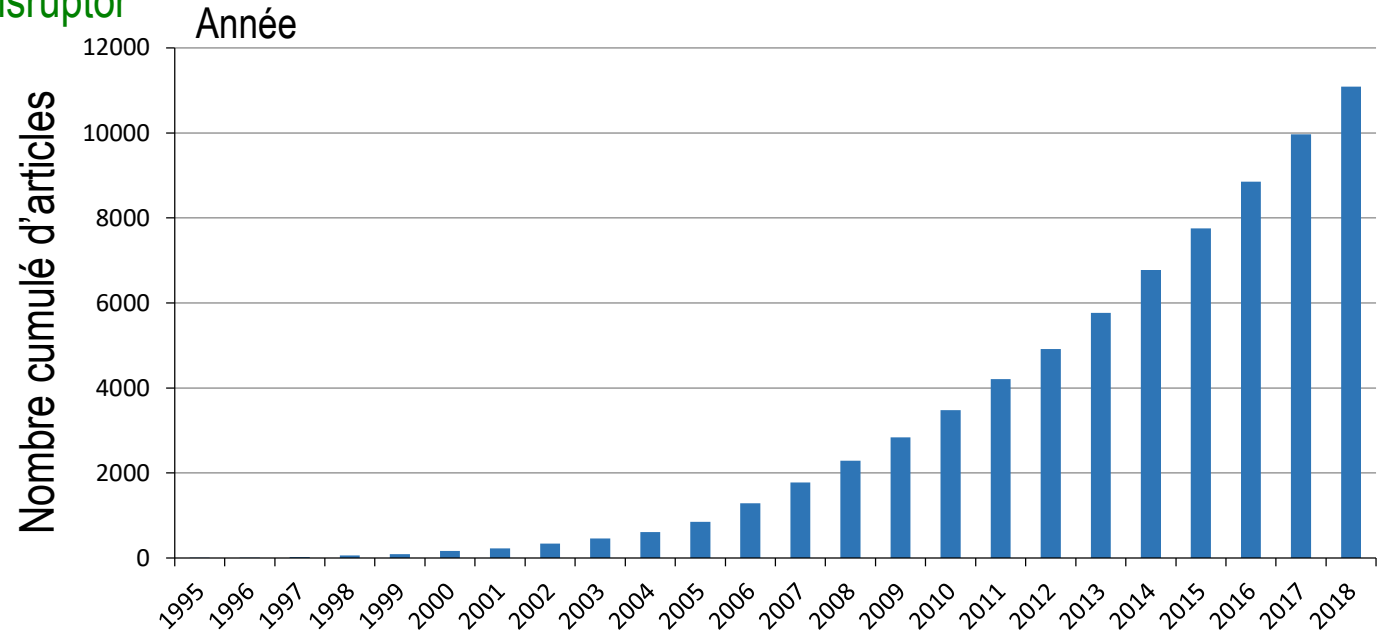
Assessment of epigenetic changes and oxidative DNA damage in rat pups exposed to polychlorinated biphenyls and the protective effect of curcumin in the prenatal period. Doğan & Alçiğir. [Basic Clin Physiol Pharmacol 2019](#)

Polychlorinated biphenyl exposure alters the expression profile of microRNAs associated with vascular diseases. [Wahlang et al. Toxicol In Vitro 2016](#)

## Mélange de PCBs et PBDE:

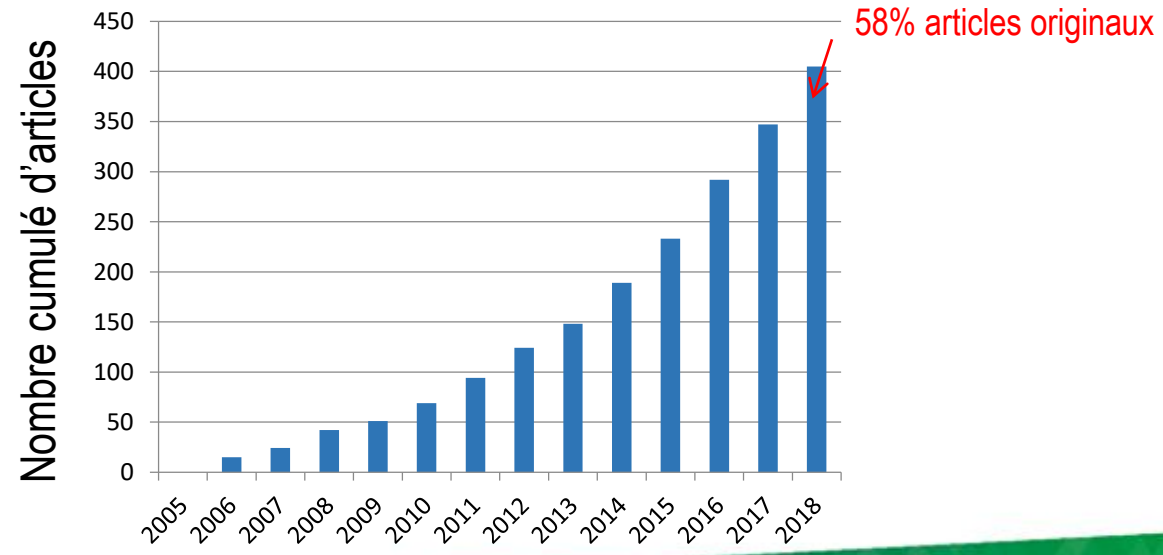
Examining multi- and transgenerational behavioral and molecular alterations resulting from parental exposure to an environmental PCB and PBDE mixture. [Alfonso et al. Aquat Toxicol. 2019](#)

# Endocrine Disruptor



# Endocrine Disruptor and Epigenetic

2,3% articles originaux publiés sur les PE



# Périodes du développement

