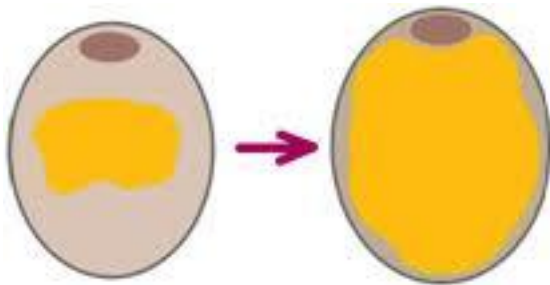


Impact du bisphenol A sur le développement et la différenciation adipocytaire
Implication de la 11 β HSD1



Cours DES 8/12/2012
Nelly RAMOS , Marie OTHMANE, Pr Bruno FEVE

ORIGINAL ARTICLE

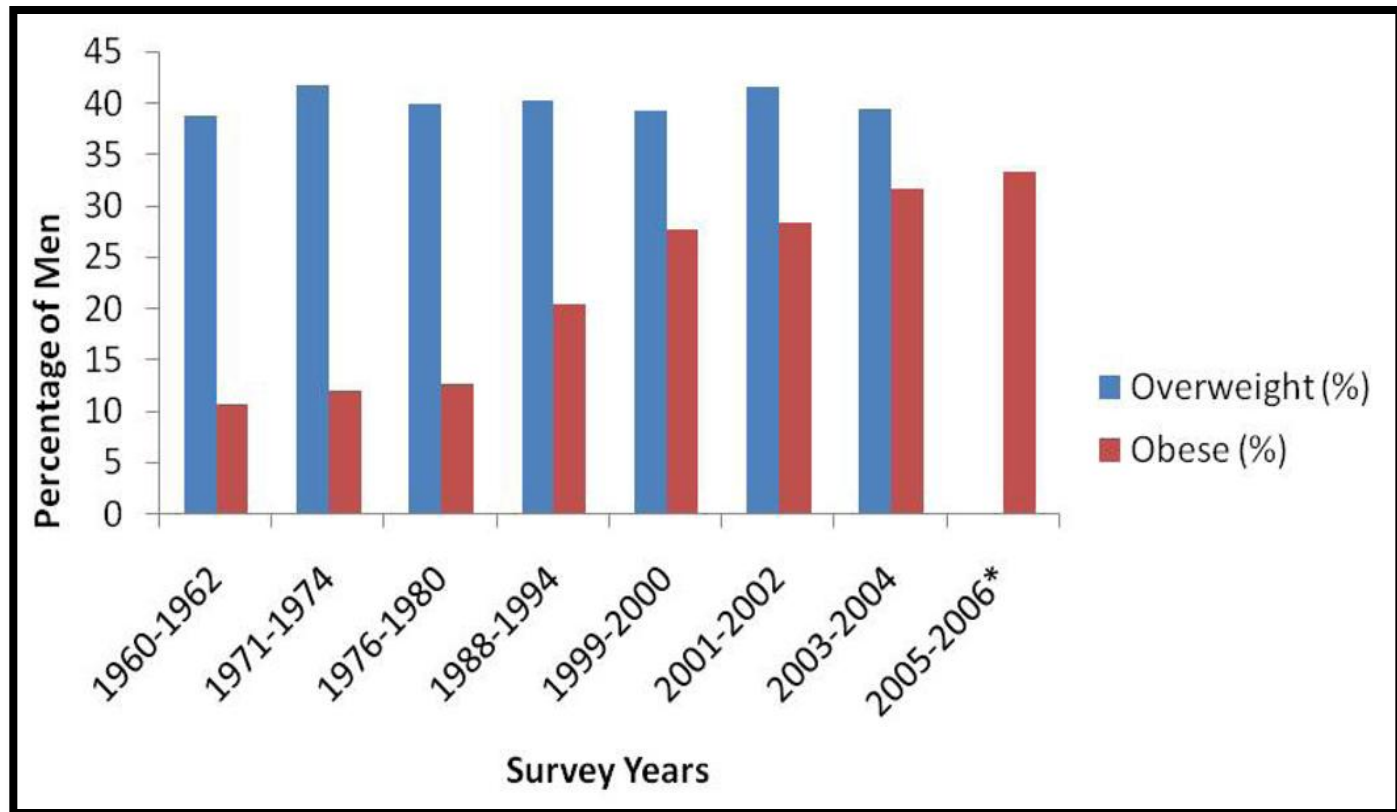
The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children

J Wang¹, B Sun², M Hou¹, X Pan³ and X Li^{1,3}

OBJECTIF

- Implication de la 11Beta hydroxystéroïde deshydrogénase de type 1 dans les effets du BPA
- Rôle BPA sur différenciation adipocytaire (**adipogenèse**)
 - Effets 11 β -HSD1 sur
 - Pré-adipocyte
 - Adipocyte mature
- Mécanisme d'action

Introduction



The Epidemiology of Obesity, Gastroenterol Clin North Am. 2010 March

Obésité

- Facteurs environnementaux
- Facteurs génétiques
- Hypothèse environnementale
Xénobiotique

BISPHENOL A (BPA)

- Utilisé fabrication plastiques/résines
- Enfants plus exposés



BISPHENOLA

- DYSRUPTEUR ENDOCRINIEN

→ puberté précoce , altération fonction reproduction

Reconnaît récepteurs estrogènes / glucocorticoïdes

- EFFETS METABOLIQUES

→ prise de poids

→ surexpression gènes adipogenese

(PPAR γ)

→ Diminution adiponectine

Pourquoi étudier la 11 β HSD1 ?

Syndrome Cushing // Obésité

→ Taux circulant Glucocorticoïdes normal

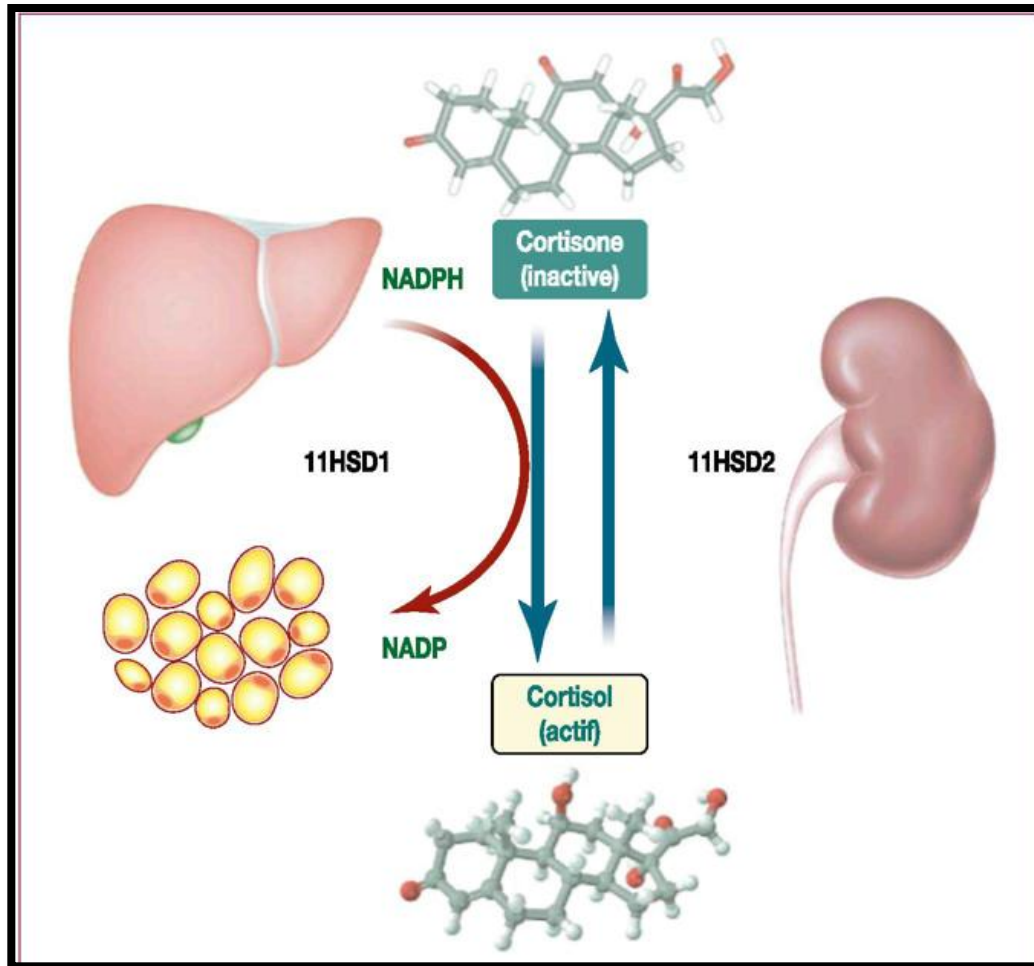
Obèse :

→ Augmentation **action locale** glucocorticoïdes

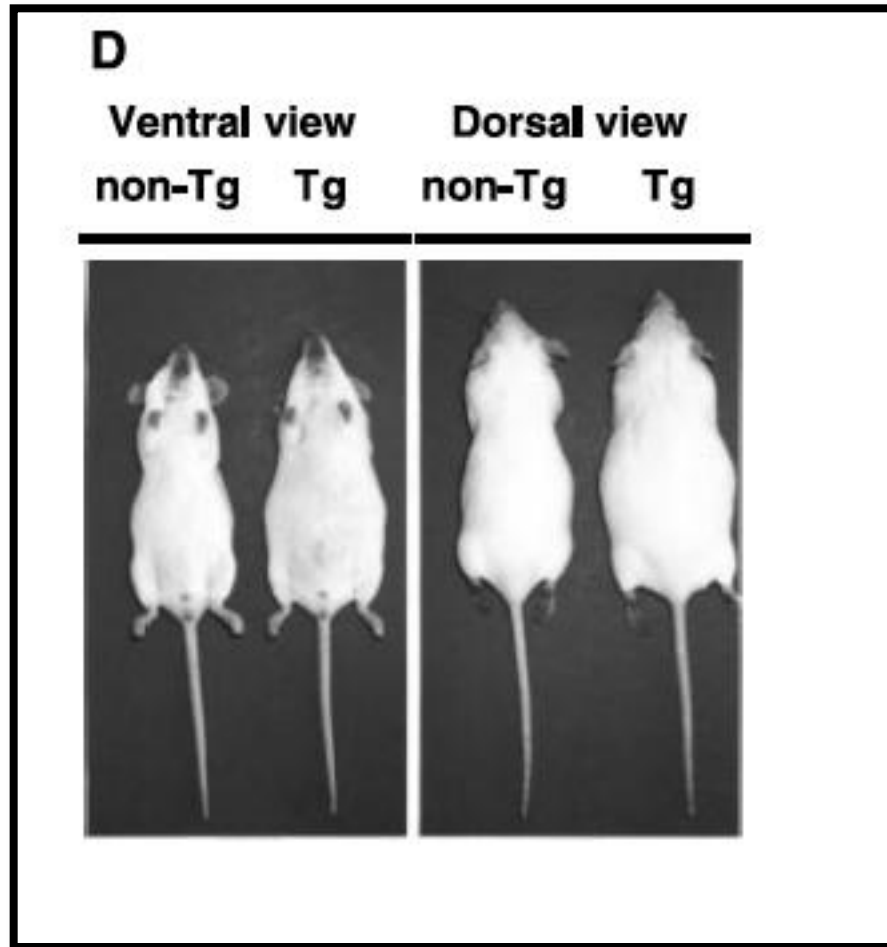
Dans le tissu adipeux abdominal

→ **11Beta Hydroxystéroïde deshydrogénase de type 1**

11 β HSD 1



Modèle Tg aP2-11 β SD1



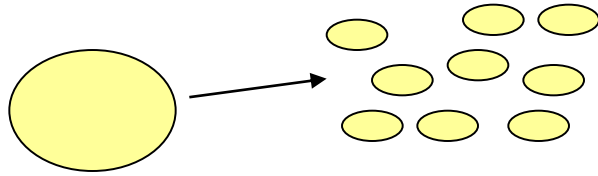
H. Masuzaki , SCIENCE , Déc 2001

OBJECTIF

- Rôle BPA sur **ADIPOGENESE**
 - Effets sur 11 β HSD1
 - Effets sur marqueurs de différenciation adipocytaire
 - Mécanisme impliqué

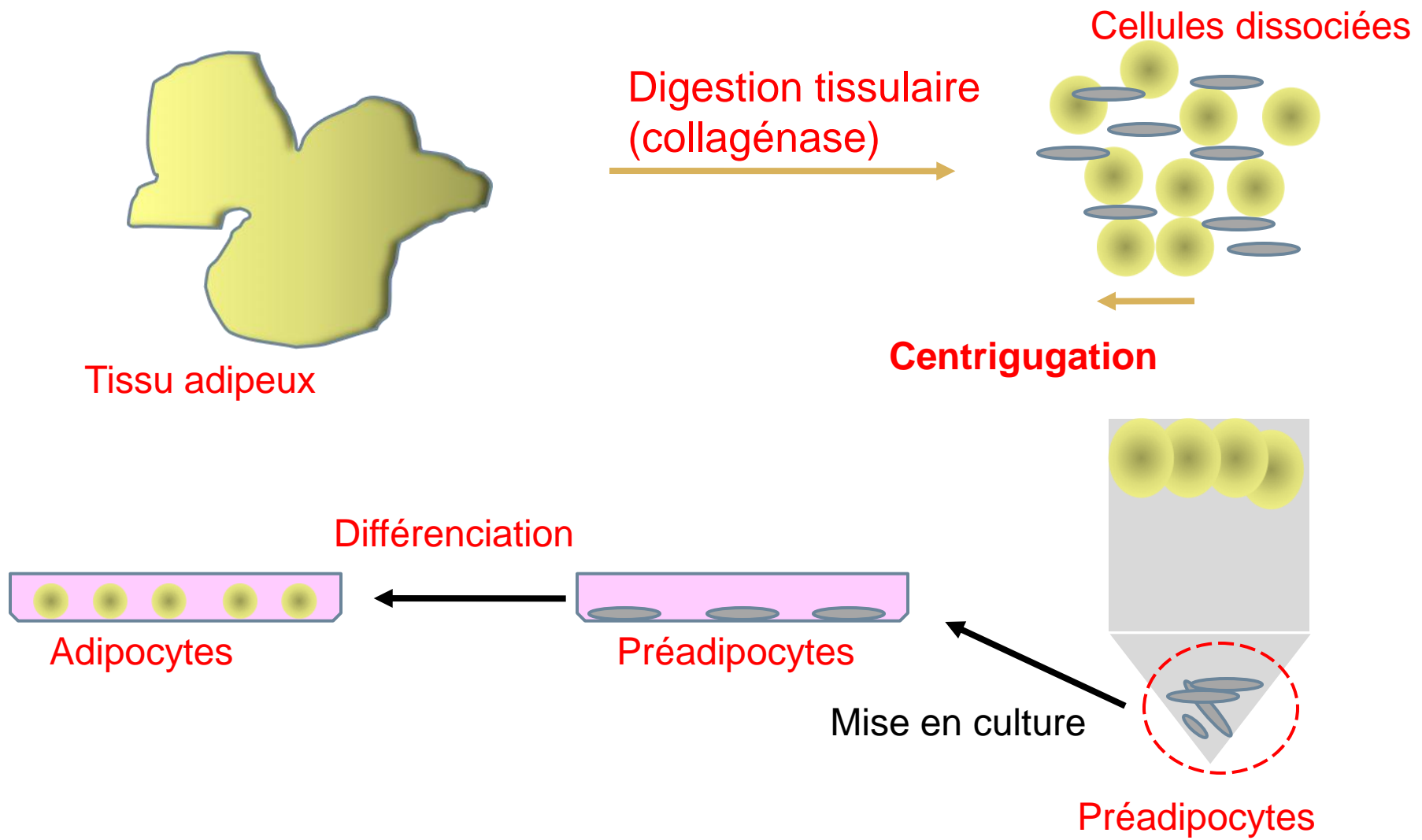
MATERIEL ET METHODES

- Explants : fragments de tissu adipeux d'enfants



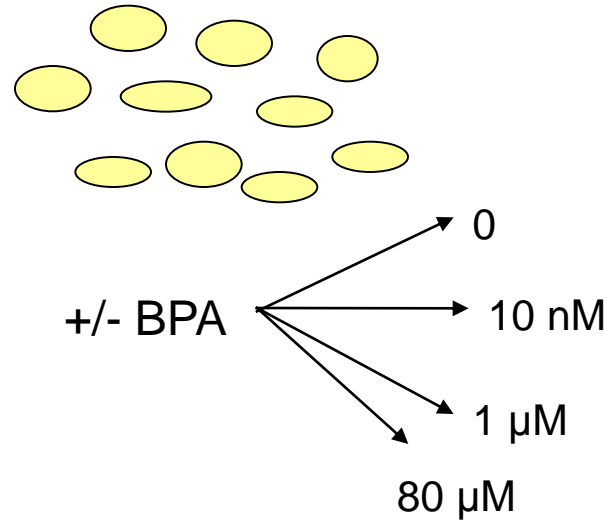
- Cultures de préadipocytes d'adultes

Culture primaire de préadipocytes



MATERIEL ET METHODES

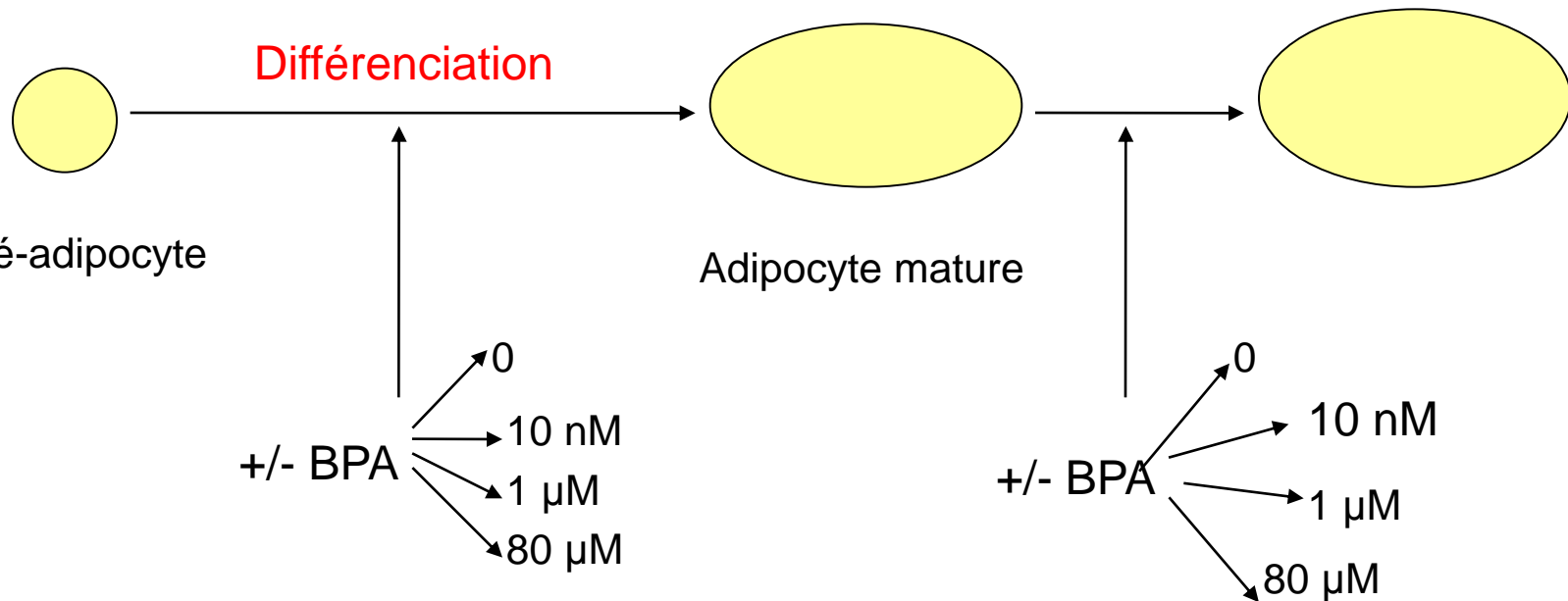
□ Explants:



Forte ou faible concentration de BPA compatibles avec les concentrations circulantes chez l'espèce humaine

MATERIEL ET METHODES

□ Cultures de pré-adipocytes:



Mécanisme:

+/- Carbenoxolone (CBX)

+/- RU486

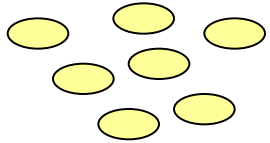
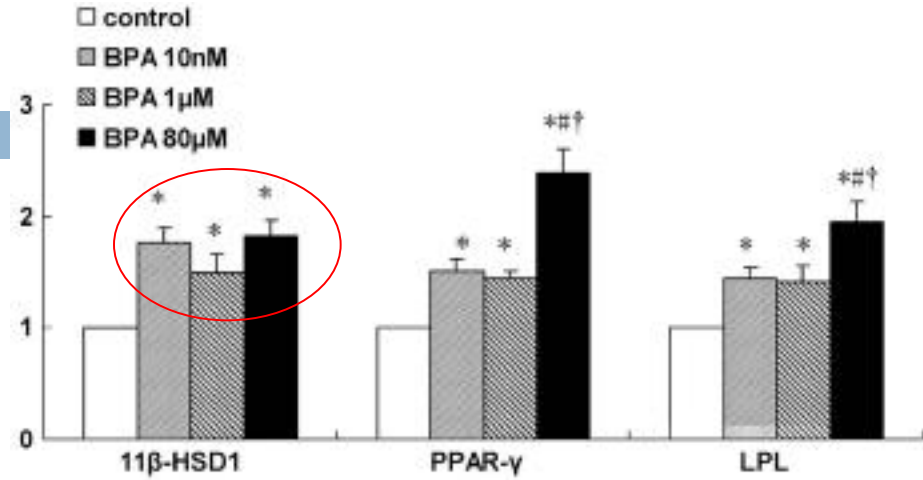
MATERIEL ET METHODES

- Paramètres étudiés :
 - Evaluation de l'ARNm de 11β HSD1, et Activité 11β HSD1
 - PPAR- γ et LPL : marqueurs de différenciation
 - PPAR- γ : récepteur nucléaire qui lie les glitazones, facteur de transcription, acteur majeur de la différenciation adipocytaire
 - LPL : produite par les adipocytes, hydrolyse les TG, CM et VLDL en AG

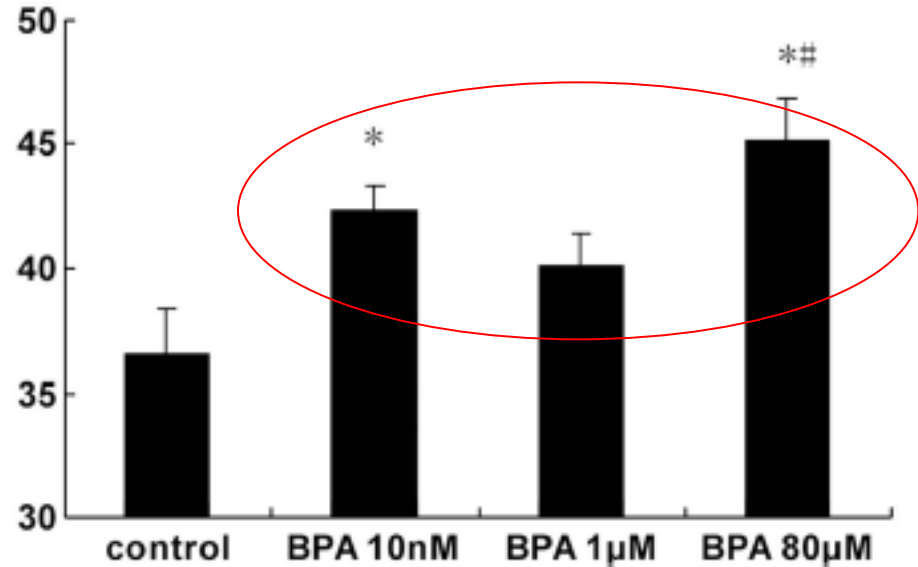
RESULTATS

Le BPA augmente-t-il l'expression de la 11 β HSD1 et son activité?

Expression des gènes



Activité 11 β HSD1

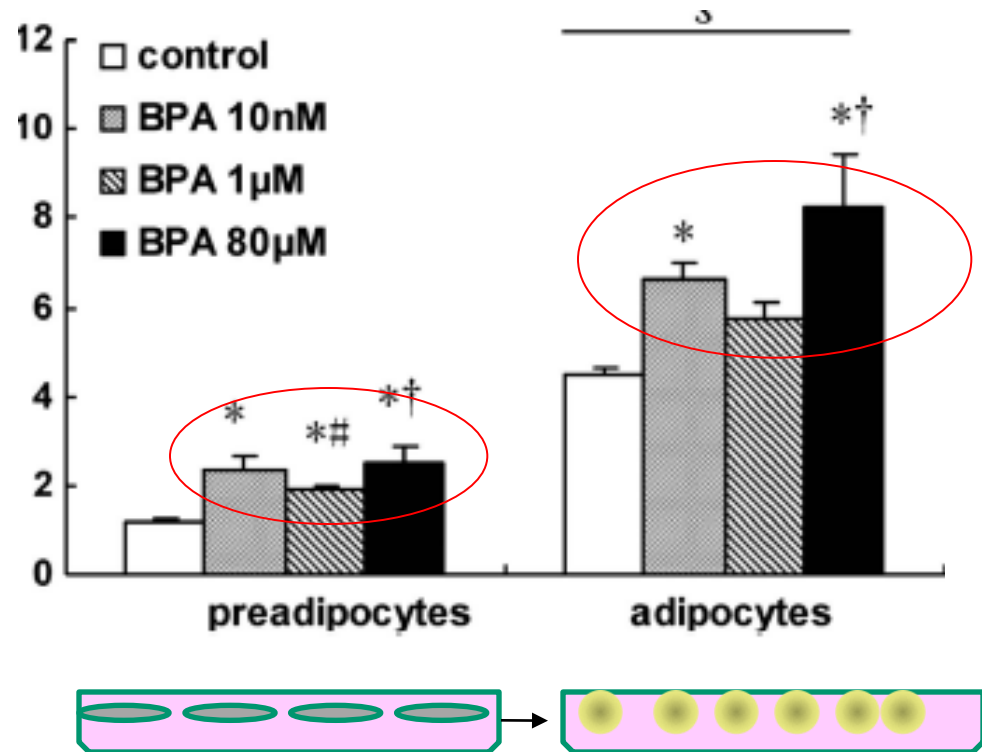


→ Oui

RESULTATS

Le BPA a-t-il le même effet dans le modèle de préadypocytes humains ?

Expression 11 β HSD1



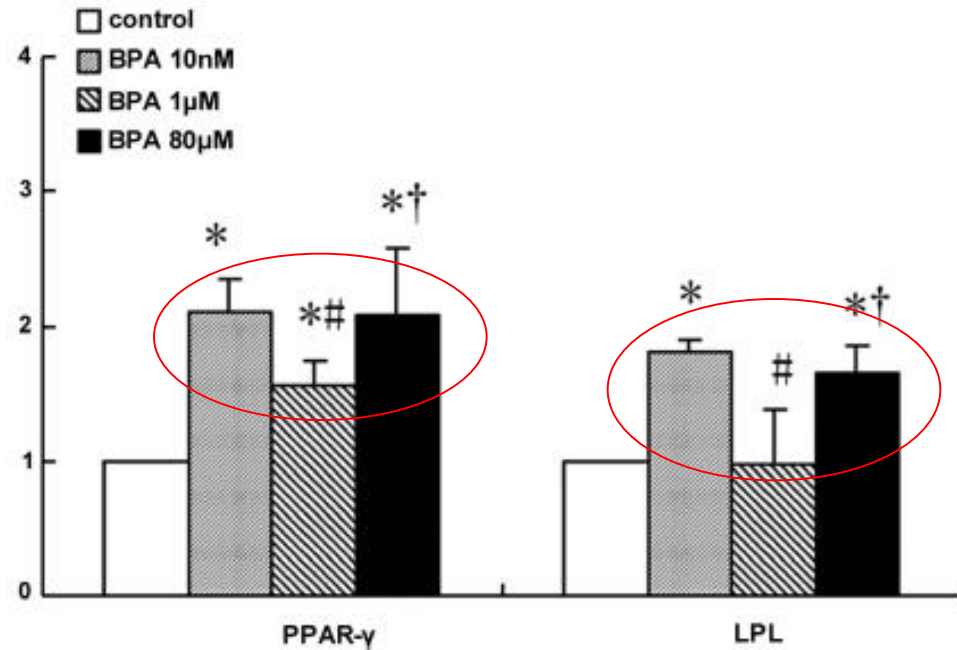
→ Oui, au cours de la différenciation et sur les cellules différenciées également.

RESULTATS

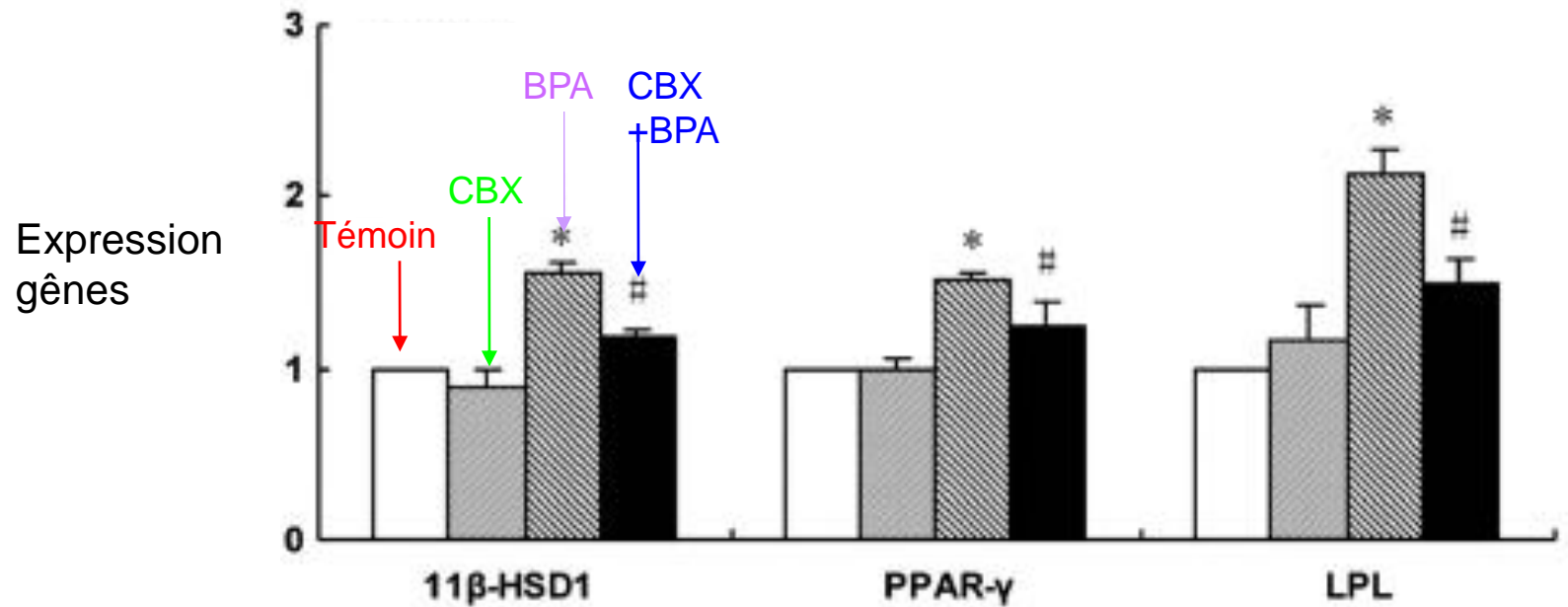
Le BPA augmente-t-il l'expression des marqueurs de différenciation dans les cellules en cours de différenciation?

Expression ARNm

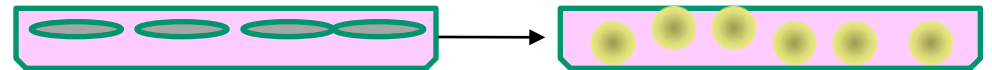
→ Oui.



Les effets inducteurs du BPA sur la différenciation adipocytaire impliquent-ils la 11 β HSD1?



→ Oui

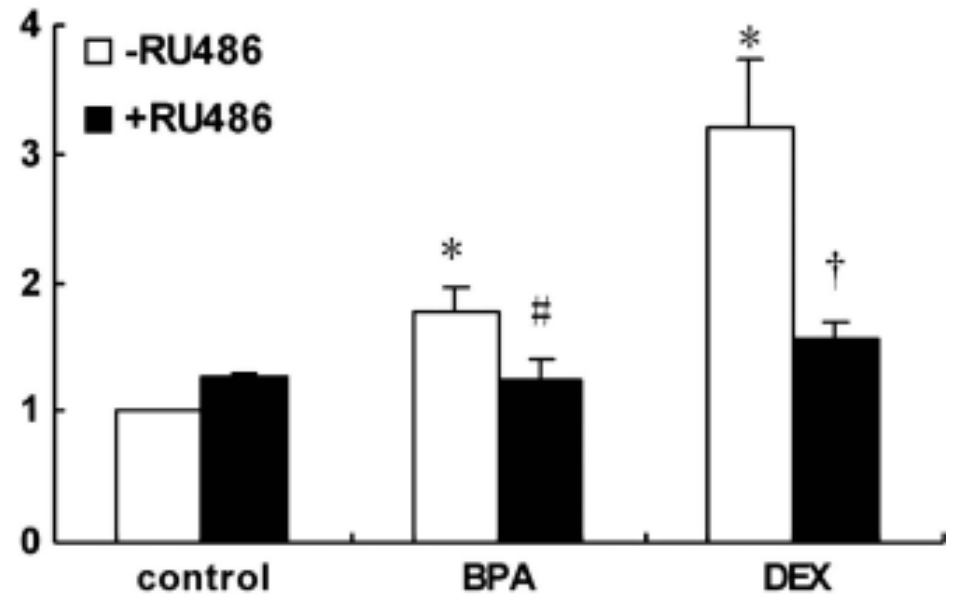


+/- BPA

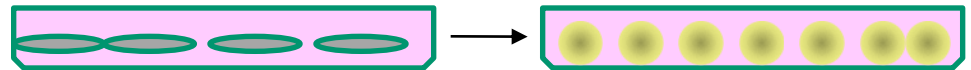
+/- CBX

L'effet inducteur du BPA sur la
11 β HSD1 implique-t-il le récepteur
aux glucocorticoïdes?

Expression de
la 11 β HSD1



→ Oui



CONCLUSION

- Augmentation marqueurs différenciation adipogénèse
 - Augmentation 11- β HSD1
 - Action médiée par la 11- β HSD1 ; inhibée par le CBX
 - Action via récepteur aux glucocorticoïdes
- BPA favoriserait adipogénèse

DISCUSSION

Potentiel rôle du BPA dans l'adipogenèse

In Vitro mais ...

Points importants :

- Concentrations compatibles avec taux circulants
- Période critique , qui pourrait prédisposer au développement obésité