

Effets délétères et sexe-dépendants d'une carence gestationnelle en donneurs de méthyles sur la neurostéroïdogénèse dans le cervelet des rats nouveau-nés

WILLEKENS J. (M), EL HAJJ CHEHADEH S. (Dr), DREUMONT N. (Dr), POURIE G. (Dr), DAVAL JL. (Dr), GUÉANT JL. (Pr), LEININGER-MULLER B. (Pr)

Laboratoire de nutrition, génétique et exposition aux risques environnementaux, INSERM U954, FACULTE DE MEDECINE, NANCY, FRANCE

INTRODUCTION

L'association d'une déficience en folates en période gestationnelle avec les défauts de fermeture du tube neural et le retard de croissance intra-utérine a conduit aux recommandations d'une supplémentation en folates chez les femmes en période périconceptionnelle. Chez le rat, les carences précoces en folates entraînent une réduction de la prolifération des progéniteurs neuronaux du cerveau des fœtus. Un modèle animal de carence gestationnelle en donneurs de groupements méthyles existe au laboratoire (folates et vitamine B12) (Figure 2). Les rats âgés de 21 jours présentent de sévères atteintes cognitives et motrices liées à une altération de la neurogenèse dans le cervelet. Or, la neurostéroïdogénèse (NSG) joue un rôle à part entière dans le développement neuronal à ce stade. **Notre objectif était de déterminer si ces troubles étaient reliés à une altération de la NSG dans le cervelet en période post-natale, ainsi que dans les bulbes olfactifs en étudiant l'impact sur l'expression des protéines clés de la NSG ainsi que les facteurs de transcription régulant les gènes de la NSG.**

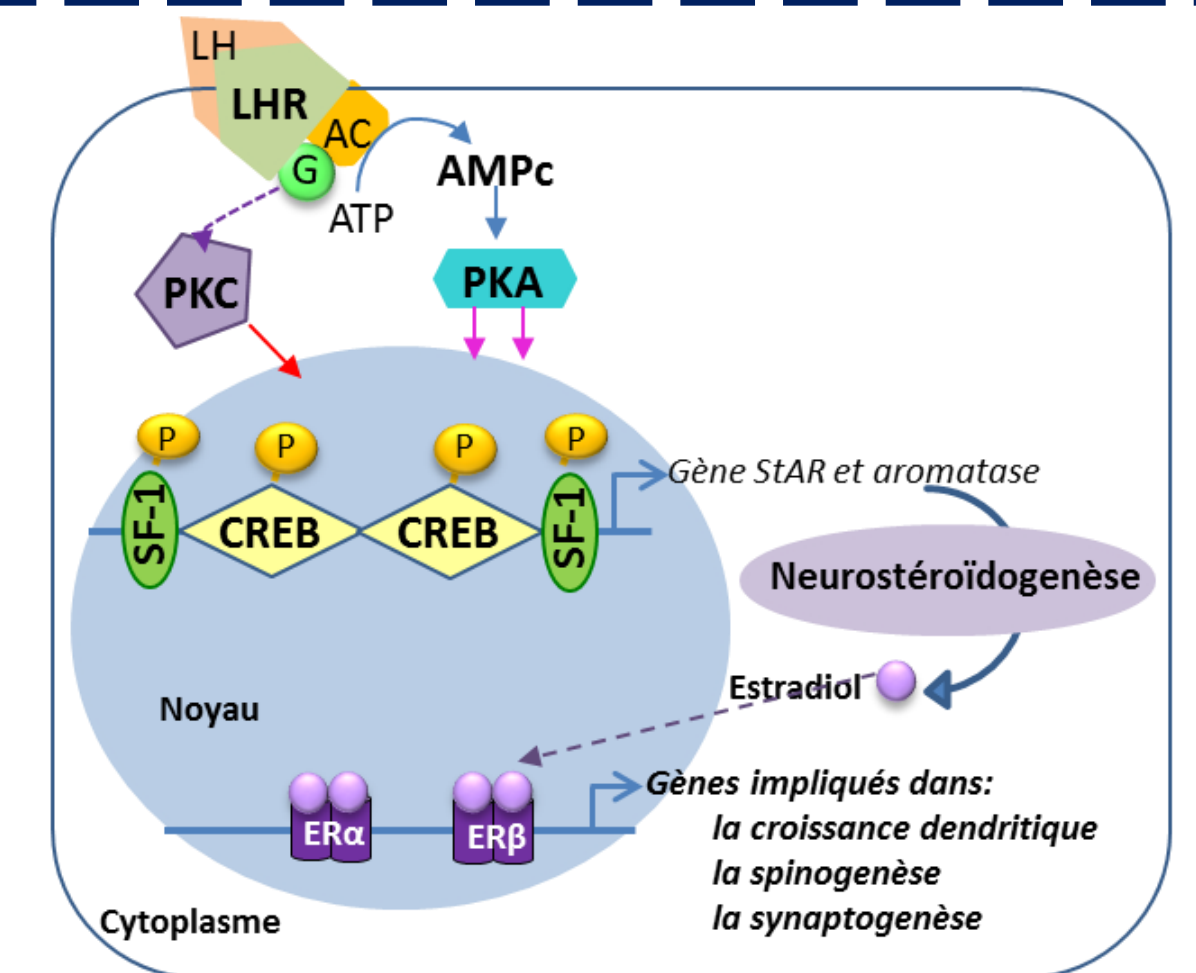


Figure 1 : Cascade de signalisation régulant la NSG

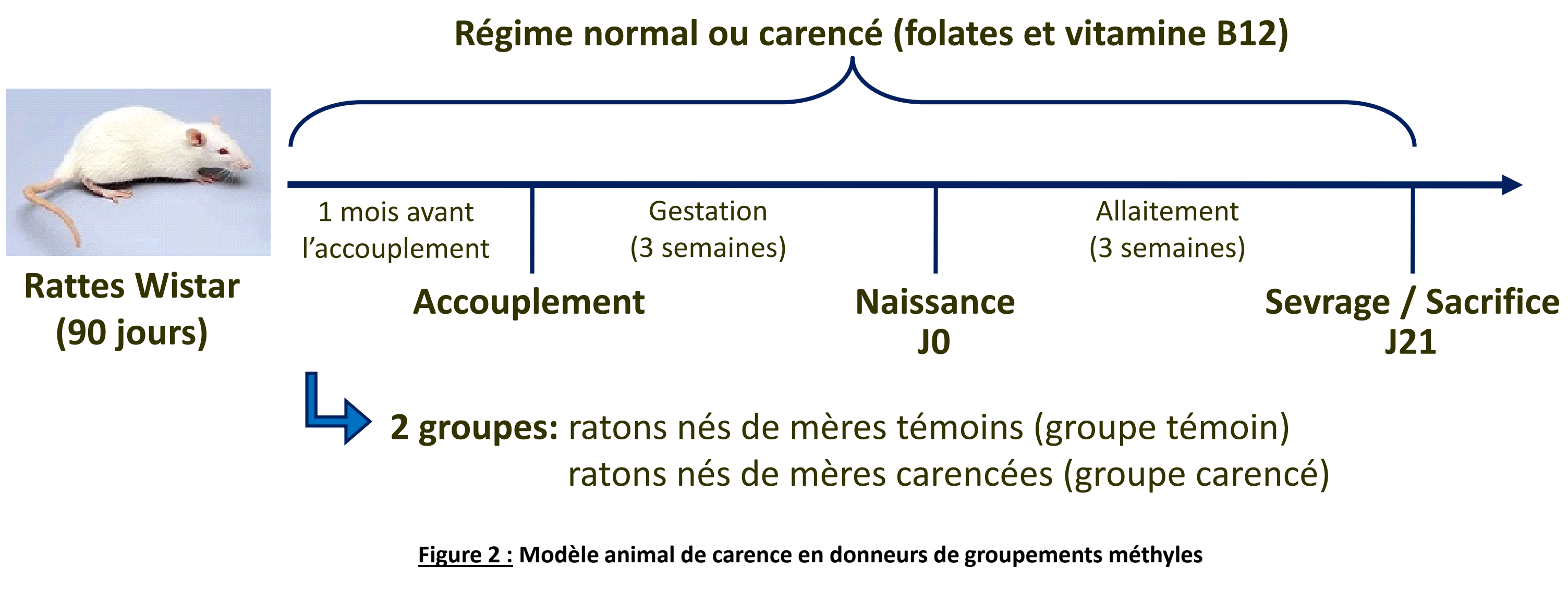


Figure 2 : Modèle animal de carence en donneurs de groupements méthyles

La carence précoce en donneurs de méthyles altère la discrimination olfactive chez les femelles uniquement

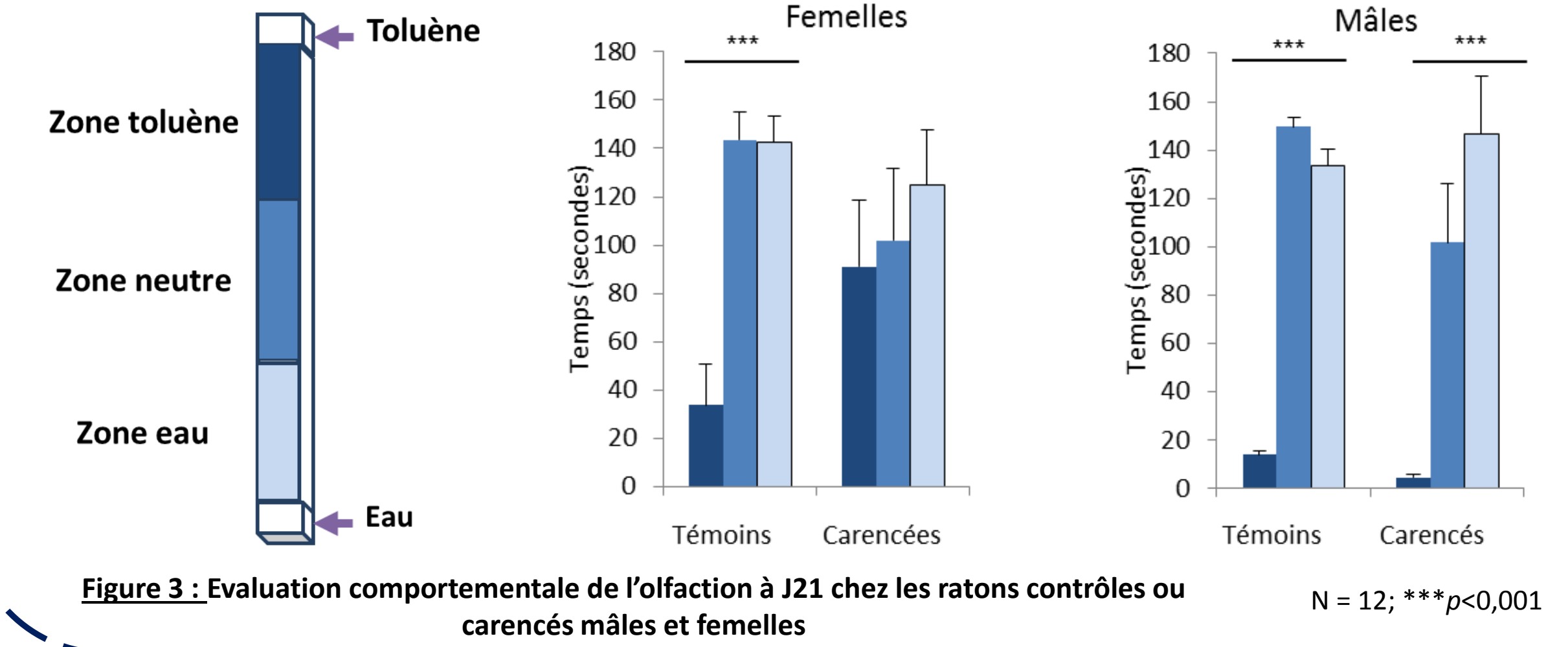


Figure 3 : Evaluation comportementale de l'olfaction à J21 chez les rats contrôlés ou carencés mâles et femelles

La carence en donneurs de méthyles diminue le taux de neurostéroïdes et l'expression des récepteurs aux œstrogènes dans les bulbes olfactifs des rats femelles.

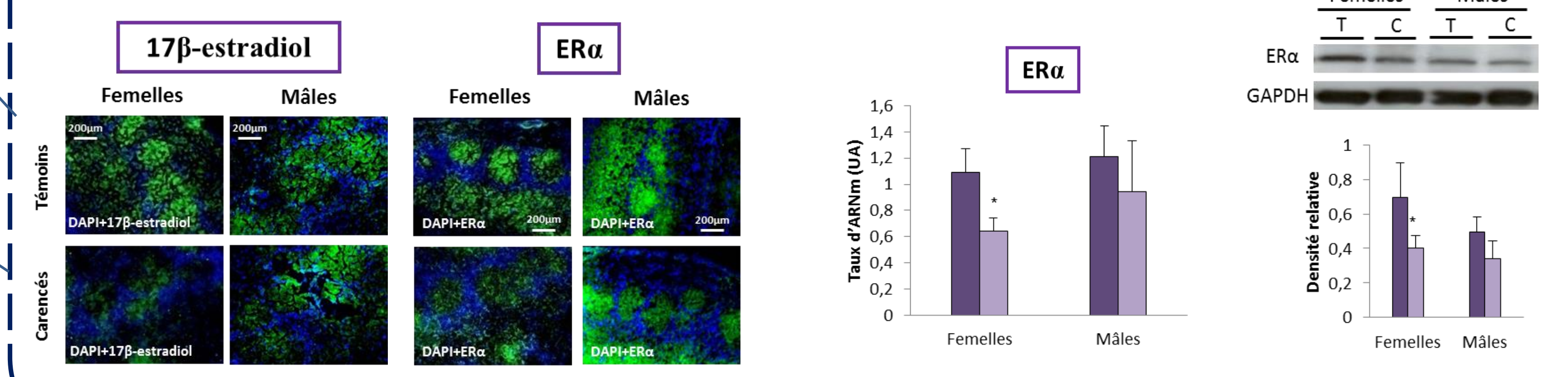


Figure 4a : Marquage immunohistochimique de 17β-œstrodol dans les bulbes olfactifs des rats mâles et femelles à 21 jours.

Figure 4b : Expression du récepteur aux œstrogènes ERα par qPCR et western blot dans les bulbes olfactifs des rats mâles et femelles à 21 jours.

La carence en donneurs de méthyle diminue l'expression des protéines clés de la NSG dans le cervelet des rats femelles.

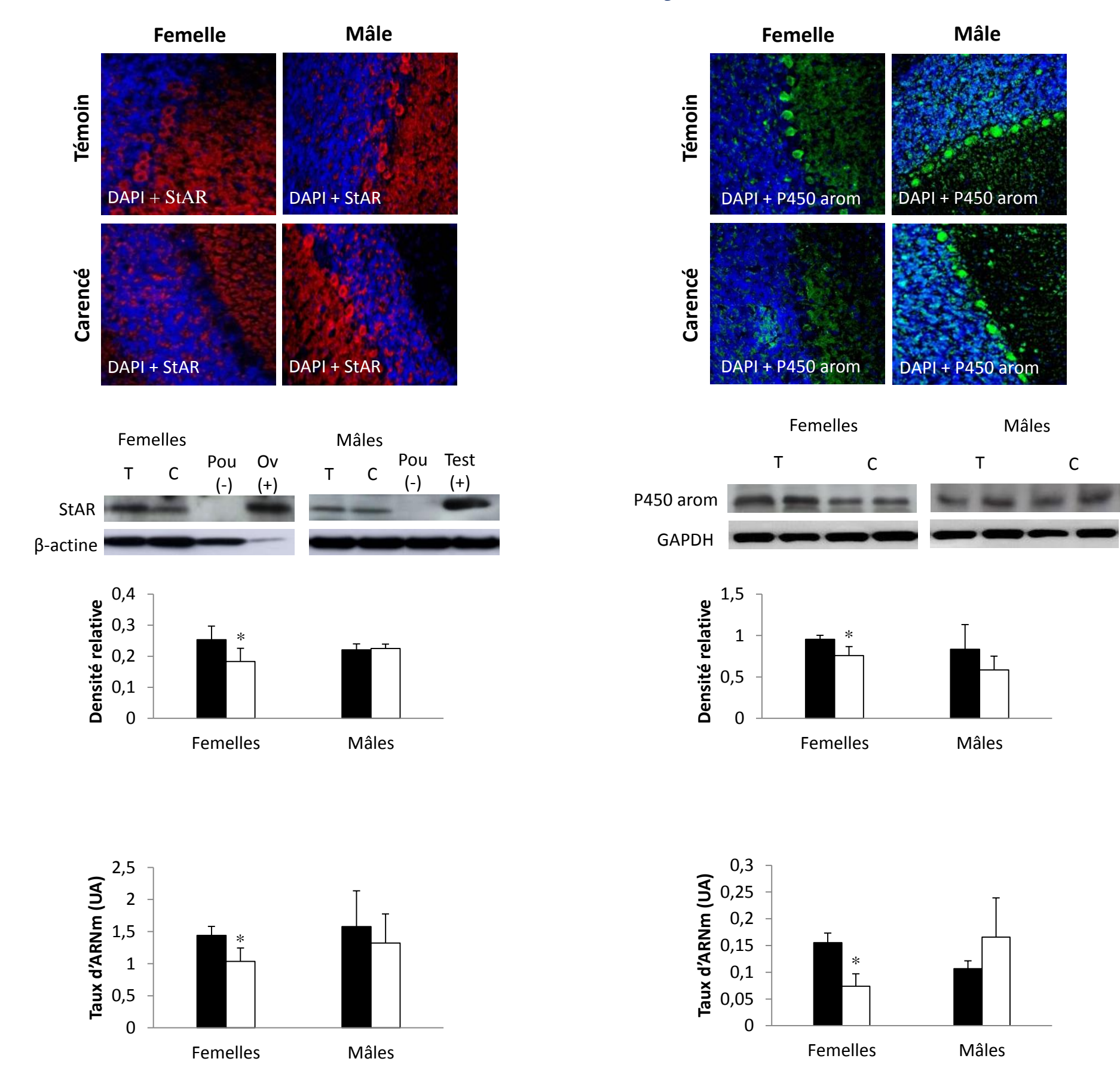


Figure 5 : Effet de la carence en donneurs de méthyle sur l'expression de StAR et P450 arom dans le cervelet des rats âgés de 21 jours

La carence en donneurs de méthyle diminue le taux des neurostéroïdes et l'expression des récepteurs aux œstrogènes dans le cervelet des rats femelles.

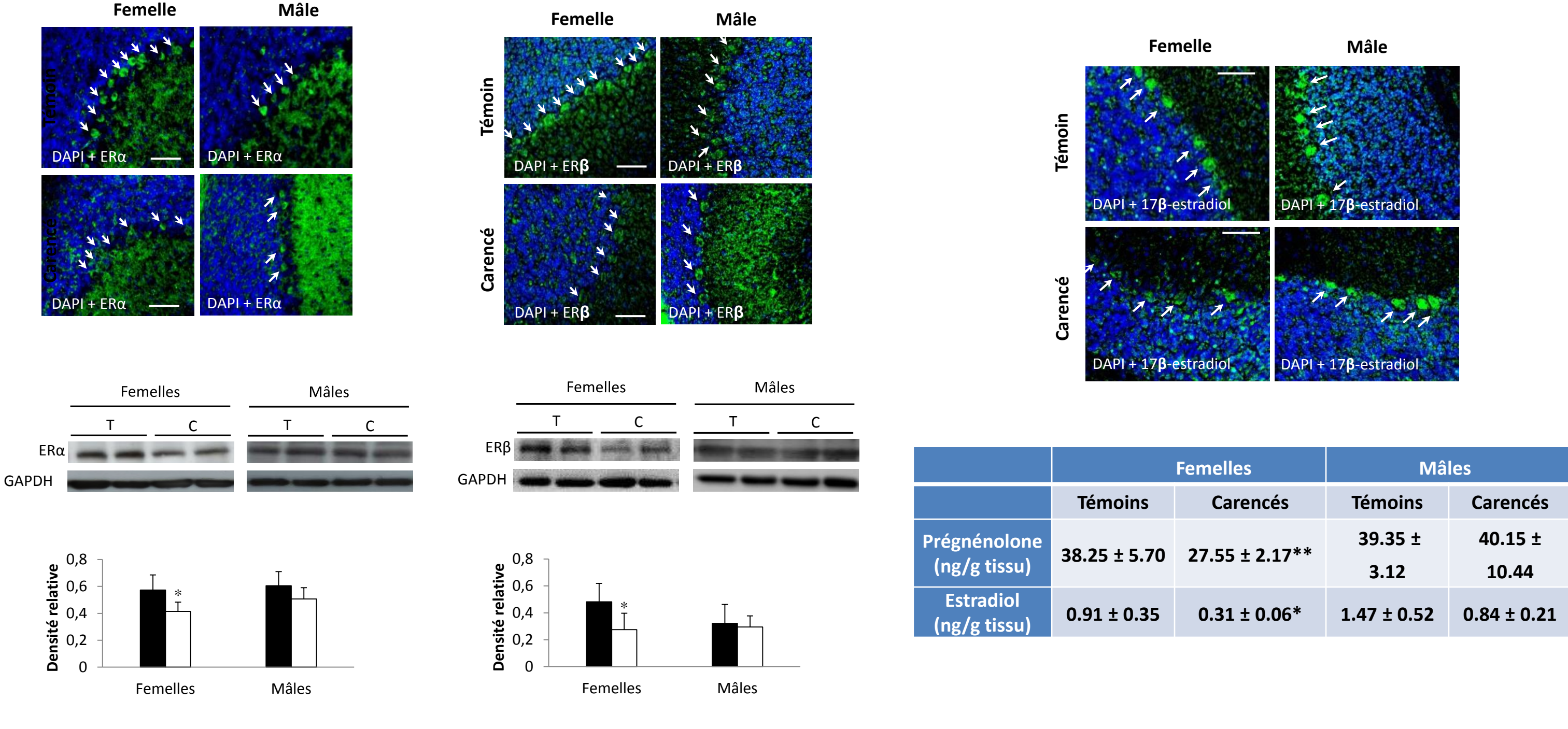


Figure 6 : Effet de la carence en donneurs de méthyle sur le taux des neurostéroïdes et l'expression des récepteurs aux œstrogènes dans le cervelet des rats âgés de 21 jours

La carence en donneurs de méthyle diminue l'expression des facteurs de transcription SF-1 et CREB dans le cervelet des rats femelles.

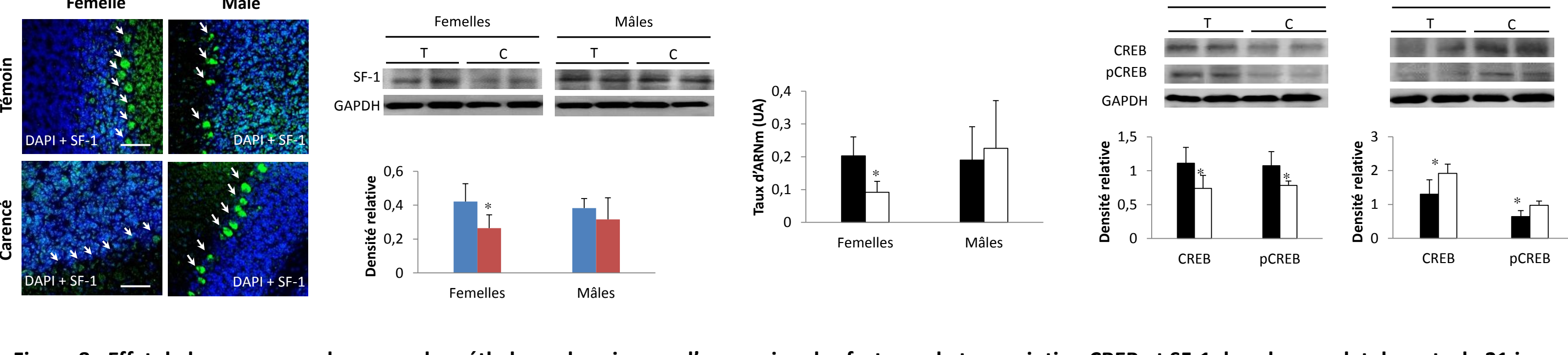


Figure 8 : Effet de la carence en donneurs de méthyle sur les niveaux d'expression des facteurs de transcription CREB et SF-1 dans le cervelet des rats de 21 jours

Analyse de la voie de signalisation impliquée dans la régulation de la NSG et du taux d'AMPC dans le cervelet des rats femelles âgées de 21 jours.

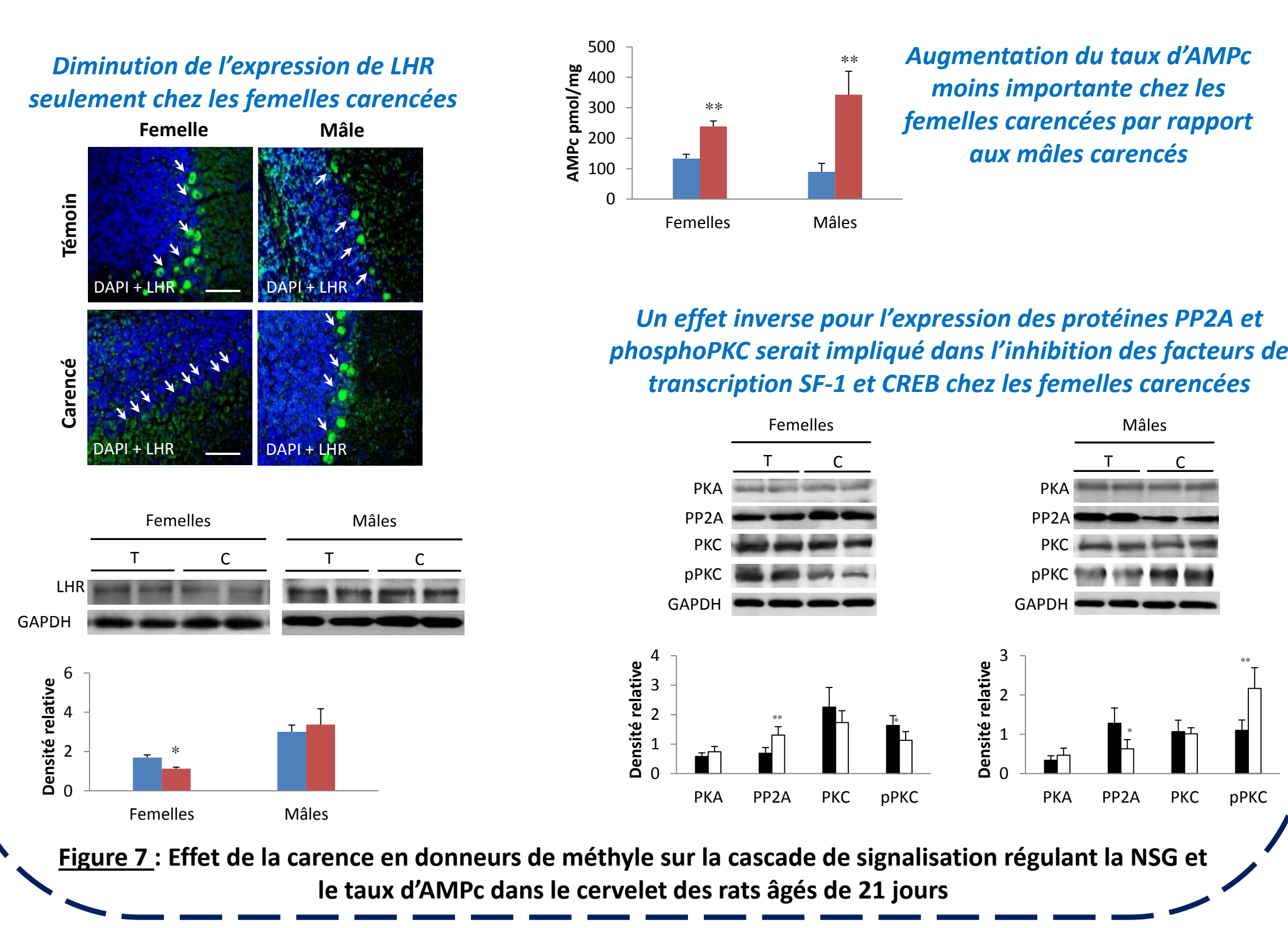


Figure 7 : Effet de la carence en donneurs de méthyle sur la cascade de signalisation régulant la NSG et le taux d'AMPC dans le cervelet des rats âgés de 21 jours

En conclusion, ces travaux constituent une première démonstration d'une altération de la NSG consécutive à une carence précoce en donneurs de groupements méthyles, dans les bulbes olfactifs et dans le cervelet de rats femelles âgés de 21 jours. Ceci s'est traduit par une diminution d'expression des protéines clés (StAR, arom, ERα, ERβ, SF-1, CREB, pCREB), des récepteurs aux œstrogènes et CREB et SF-1, facteurs de transcription impliqués dans la régulation des gènes de la NSG. Ces modifications étaient associées à une altération de la voie de signalisation AMPc dépendante induite par le récepteur LHR. Ces effets délétères dépendants du sexe pourraient expliquer les troubles de la coordination motrice décrits précédemment dans l'équipe ainsi que les retards de prise de poids qui seraient liés à l'altération de la discrimination olfactive. De plus, des études en cours nous permettront de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse à la carence et notamment les mécanismes épigénétiques engagés.