

# WEBINAIRE SCIENTIFIQUE

## Dédié aux JEUNES TOXICOLOGUES – 13 mars 2023

**12h45-13h Connexion des participants sur Teams (Lien en bas de ce programme)**

**13h Mots d'accueil des président.e.s des 4 associations**

**13h15-14h15 Présentations des Doctorants (M. Chantal Canivenc-Lanier & Marc Audebert)**

**1. Romain Pelletier**

*In vivo and in vitro approach to explore a new psychoactive substances metabolism: example of eutylone*

**2. Melany Juarez**

*L'exposition à un mélange représentatif des retardateurs de flamme bromés pendant des périodes de sensibilité du développement cause un impact dans l'évolution de cancer du sein.*

**3. Anna Zerdoug**

*Cryopreserved human hepatocytes isolated from humanized liver TK-NOG mice (HepaSHTM), a surrogate for drug transporter study?*

**4. Carine Al Ayoubi**

*Evaluation of the intestinal toxicity of versicolorin A, a precursor of aflatoxin B1*

**14h15-14h30 Présentations en 180 s (Christophe Rousselle)**

**5. Cynthia Recoules**

*Détection des mécanismes d'action génotoxique des contaminants alimentaires par l'utilisation de sphéroïdes 3D couplée à une méthode d'imagerie innovante*

**6. Chloé ARGOUL**

*Développement d'une approche de type relation quantitative structure-toxicocinétique pour prédire la persistance des composés alkyl perfluorés*

**7. Florian Barathon**

*Extracellular vesicles as potential biomarkers of exposure and effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in pathological progression of hepatic steatosis*

**Lien de connexion :**

<https://events.teams.microsoft.com/event/4b0349f9-6453-4309-921c-3b990d291a7b@68cdfebb-157b-4846-ba2f-d196a9124ac0>

**14h30-15h30 Présentations des Doctorants (Sophie Langouet & Sylvain Billet)**

**8. Ana Teresa Juarez Facio**

*nPETS : Émissions de nanoparticules dans le secteur du transport*

**9. Albana Boutamba-Mbina**

*Développement d'une méthode in-vitro pour l'évaluation de la bioaccessibilité par inhalation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques associés à des particules de combustion à l'aide de fluides pulmonaires synthétiques*

**10. Sara Salman**

*Photobiomodulation controls keratinocytes inflammatory response through Nrf2 and reduces Langerhans cells activation*

**11. Marie Kerhoas**

*Study of toxicity of succinate dehydrogenase inhibitor fungicides on colonic epithelial cells*

**15h30-15h45 Pause**

**15h45-16h30 Pr Bruno Mégarbane**

*Toxicologie clinique : comprendre les mécanismes de toxicité pour améliorer la prise en charge des patients intoxiqués*

**(Saadia Kerdine-Römer)**

**16h30-18h Table Ronde « Les différents métiers en Toxicologie »**

*M. Burbank, A.C. Mercat, G. Quesseveur, M. Tanous*

**(Fanny Boislève & Isabelle Leconte)**

**Vote :** <https://app.klaxoon.com/join/MFKPUQ6>



---

# In vivo and in vitro approach to explore a new psychoactive substances metabolism : example of eutylone

Romain Pelletier\*<sup>1,2</sup>, Brendan Le Dare<sup>1,3</sup>, Diane Le Bouedec<sup>2</sup>, Pierre-Jean Ferron<sup>1</sup>, François-Hugues Poree<sup>4</sup>, Isabelle Morel<sup>1,2</sup>, and Thomas Gicquel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nutrition, Métabolismes et Cancer – Université de Rennes 1, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1241, Institut National de Recherche pour l’Agriculture, l’Alimentation et l’Environnement, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National de Recherche pour l’Agriculture, l’Alimentation et l’Environnement – France

<sup>2</sup>Laboratoire de Toxicologie biologique et Médico-Légale – CHU Rennes – France

<sup>3</sup>Pôle Pharmacie – CHU Rennes – France

<sup>4</sup>Institut des Sciences Chimiques de Rennes – Université de Rennes 1, Institut National des Sciences Appliquées - Rennes, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Institut de Chimie du CNRS, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR6226 – France

## Résumé

**Introduction:** Cathinones are new psychoactive substances increasingly consumed as drugs of abuse. These amphetamines derivatives have stimulating properties used in a new sexual practice called "Chemsex". Eutylone is a cathinone frequently used in this context and very few metabolism data are available which constitutes a limitation to the identification of intoxication cases. The objective of this study is to describe the metabolism of eutylone.

**Methods:** An *in vivo* / *in vitro* approach was used in order to propose relevant metabolite identification. *In vivo*, blood samples were collected from a male and a female chemsex practitioner who consumed a powder labeled eutylone. *In vitro*, differentiated HepaRG cells were incubated with eutylone (30  $\mu$ M) during 0, 24 and 48 hours. Blood samples and differentiated HepaRG cell supernatants were extracted by liquid-liquid extraction. Analyses were performed by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry with bioinformatics reprocessing using molecular networking.

**Results:** The seized powder was analyzed by nuclear magnetic resonance and confirmed the presence of eutylone. This cathinone was quantified in man and woman blood at 1374 ng/mL and 1536 ng/mL, respectively. Using molecular networking sample-to-sample comparison, we identified 11 putative metabolites. We found phase I metabolites including hydroxylated ( $m/z$  250.1076) and demethylated ( $m/z$  208.0970, 210.1130) derivatives but also phase II metabolites including glucuronoconjugates ( $m/z$  386.1444, 400.1600, 414.1760) and sulfoconjugates ( $m/z$  304.0851, 318.1006). Among them, two putative phase II metabolites ( $m/z$  400.1600 and 414.1760) were found with high intensity in blood samples and in

---

\*Intervenant

---

# L'exposition à un mélange représentatif des retardateurs de flamme bromés pendant des périodes de sensibilité du développement cause un impact dans l'évolution de cancer du sein.

Melany Juarez\*<sup>1</sup>, Alec Mcdermott<sup>1</sup>, Mike Wade<sup>2</sup>, and Isabelle Plante<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INRS – Canada

<sup>2</sup>Health Canada – Canada

## Résumé

Les retardateurs de flamme bromés (BFR) sont des composés chimiques incorporés dans plusieurs produits pour réduire leurs flammabilité. Certains agissent comme des perturbateurs endocriniens (PE). Il a été démontré que les BFR produisent des dérégulations dans les systèmes reproducteurs masculin et féminin. En conséquence, certains d'entre eux ont été interdits. Néanmoins, des niveaux élevés de BFR ont été mesurés dans du lait maternel humain et d'autres tissus humains. L'exposition aux PE pendant les périodes sensibles de la vie a été liée à des anomalies du développement et au cancer. Afin d'évaluer les conséquences de l'exposition aux BFR pendant ces fenêtres de sensibilité, nous avons mené une étude dans laquelle des mères ont été exposées pendant la grossesse et l'allaitement à un mélange représentatif de BFR, entraînant une exposition *in utero* de leur progéniture. L'étude a montré un développement précoce de la glande mammaire (GM) chez les jeunes rats femelles et une perturbation des protéines jonctionnelles et de l'équilibre prolifération-apoptose à la puberté. Ces effets ont été associés à un développement anormal de la GM et au cancer du sein. Ainsi, la présente étude vise à déterminer si l'exposition aux BFR augmente le risque de cancer du sein. Nous avons répété le protocole d'exposition et nous avons induit le cancer à l'aide de DMBA. On a observé de manière surprenante un retard significatif dans le temps d'apparition de la tumeur et de la croissance tumorale chez les animaux traités aux BFR. Le cancer du sein est classifié en quatre catégories dépendamment des récepteurs présents dans le tissu ce qui change leur pronostic et traitement. Pour expliquer le changement de vitesse de croissance des tumeurs après une exposition aux BFRs, on a regardé des marqueurs moléculaires. On a trouvé une augmentation du récepteur à la progesterone, une diminution de HER2 et une augmentation de l'expression de PCNA dans les groupes traités aux BFR. Finalement, ces résultats identifient un changement dans le type du cancer du sein développé après une exposition aux BFR. Les mécanismes restent encore à être élucidés mais nos résultats contribuent à combler le gap d'information des effets des PE dans le développement du cancer.

**Mots-Clés:** disrupteurs endocriniens, BFRs, cancer du sein, glande mammaire

---

\*Intervenant

---

# Cryopreserved human hepatocytes isolated from humanized liver TK-NOG mice (HepaSHTM), a surrogate for drug transporter study?

Anna Zerdoug<sup>\*1</sup>, Marc Le Vée<sup>1</sup>, Béatrice Lopez<sup>2</sup>, Shotaro Uehara<sup>3</sup>, Hiroshi Suemizu<sup>3</sup>,  
Christophe Chesné<sup>2</sup>, and Olivier Fardel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherche en santé, environnement et travail – Université de Rennes 1 – France

<sup>2</sup>Biopredic – Biopredic – France

<sup>3</sup>Central Institute for Experimental Animals [Kawasaki, Japan] – Japon

## Résumé

The metabolism of pharmaceutical drugs is principally carried out in the liver. The study of this drug metabolism, including the potential interactions with hepatic transporters, is required by drug agencies before marketing authorization. For this purpose, primary human hepatocytes (PHH), are recognized as the gold standard *in vitro*. However, this model does not proliferate, its availability is rare and its cost is expensive. To overcome these issues, alternative models such as mice with humanized liver have been developed. In particular, mice with humanized liver, such as TK-NOG mice, can be an expanding source of human hepatocytes. In this work, we evaluate whether such hepatocytes from the TK-NOG mice (HepaSHTM) may be useful PHH surrogates for transporter studies.

Cryopreserved PHH and HepaSHTM (from different mice engrafted with hepatocytes from various donors) were used as suspensions or as collagen-plated cultures. SLC and ABC transporters expression was assessed by RT-qPCR and some SLC transporters activities were investigated using radiolabelled substrates.

For suspended cells, the SLC transporter (NTCP, OATP1B1, OSTa) and ABC transporter (BSEP, BCRP) mRNA expression are comparable in both PHH and HepaSHTM models; moreover, transporter mRNA expression was significantly correlated between HepaSHTM and PHH. Significant activities were also detected for SLC transporters, suggesting that isolated HepaSHTM have functional transporters. In HepaSHTM monolayer culture, SLC and ABC transporters have the same mRNA expression pattern to that found in PHH. SLC transporter activities are easily detected at day 1 of culture, confirming that these transporters remain functional during culture. However, transporter activities are markedly repressed and even abolished on day 5 in HepaSHTM.

Although HepaSHTM show some differences compared to PHHs, the expression and activity levels of transporters may argue in favor of their potential use as PHH surrogates for drug transport studies.

**Mots-Clés:** hepatocyte, transporter, mouse with humanized liver, model

---

\*Intervenant

---

# Evaluation of the intestinal toxicity of versicolorin A, a precursor of aflatoxin B1

Carine Al Ayoubi<sup>\*1</sup>, Ariane Vettorazzi<sup>2</sup>, Olivier Puel<sup>1</sup>, Emilien Jamin<sup>1</sup>, Justin Oules<sup>1</sup>, Amaya Azqueta<sup>2</sup>, Julien Vignard<sup>1</sup>, Gladys Mirey<sup>1</sup>, Elodie Person<sup>1</sup>, Maria Alonso-Jaureguib<sup>2</sup>, Isabelle Oswald<sup>1</sup>, and Laura Soler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Toxalim - INRAE – University of Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, 31027, Toulouse, France – France

<sup>2</sup>Universidad Pública de Navarra [Espagne] = Public University of Navarra – Espagne

## Résumé

Mycotoxins are specialized toxic metabolites produced by filamentous fungi, responsible for the contamination of food and feed. Aflatoxin B1 (AFB1) is the most potent natural carcinogen among mycotoxins. Versicolorin A (VerA), a precursor of AFB1, has been reported to be genotoxic and cytotoxic to various cell lines. Its presence in food and the limited studies of its toxicity justify our interest in evaluating the toxicity of VerA in the intestine, the first barrier in contact with mycotoxins after ingestion.

The first objective was to identify the metabolites resulting from the biotransformation of VerA. Metabolites belonging to the phase I and phase II metabolites of VerA were detected in a cell-free model and more complex samples including differentiated intestinal cell lines (IPEC1) as well as intestinal and liver explants. The results reveal metabolites consistent with VerA bioactivation and genotoxic effects, as well as potential detoxification pathways.

The second objective was to evaluate the mutagenicity and genotoxicity of VerA in IPEC1. Our results indicate that metabolic activation of VerA is essential for its mutagenicity. Furthermore, we demonstrate that this toxin is highly genotoxic even at low doses. In addition to chromosomal instability, VerA induces increased DNA strand breaks, oxidative damage and signs of replication stress.

The third objective was to evaluate early transcriptome changes induced by VerA in differentiated IPEC1. Our results confirm that, unlike AFB1, VerA causes profound changes in the global gene expression profiles of exposed cells. Functional analyses reveal novel pathways associated with VerA toxicity. In addition to the activation of the DNA damage response, oxidative stress, and apoptosis, our results confirm the mitotoxicity of VerA.

In summary, these data confirm that VerA is a dangerous emerging mycotoxin with complex toxicity. The results of this study are essential for the evaluation of the toxic effects associated with the presence of VerA in food and feed and provide useful information for its risk assessment. In addition, since AFB1 and VerA are likely to co-contaminate the same foods, it will be essential to study their possible toxic interaction.

**Mots-Clés:** mycotoxins, versicolorin A, aflatoxin B1, metabolites, toxicity, genotoxicity, mutagenicity, DNA damage, transcriptomics, intestine

---

\*Intervenant

---

# Détection des mécanismes d'action génotoxique des contaminants alimentaires par l'utilisation de sphéroïdes 3D couplée à une méthode d'imagerie innovante

Cynthia Recoules\*<sup>1,2,3,4,5</sup> and Marc Audebert<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Métabolisme et Xénobiotiques – toxalim – France

<sup>2</sup>Institut National Polytechnique (Toulouse) – Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées – France

<sup>3</sup>Université Toulouse III - Paul Sabatier – Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées – France

<sup>4</sup>Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – Institut National Polytechnique (Toulouse) – France

<sup>5</sup>Département Sciences Agronomiques et Agroalimentaires - EI Purpan – Ecole d'Ingénieurs de Purpan – France

## Résumé

Les composés génotoxiques, présents dans l'alimentation ou l'environnement, sont impliqués dans de nombreux processus pathologiques tels que la cancérogenèse. La génotoxicité des produits peut être induite par de nombreux mécanismes : aneugène (anomalie du nombre de chromosomes) ou clastogène (cassure de l'ADN). Le métabolisme cellulaire est essentiel dans la prise en charge des xénobiotiques, mais peut également entraîner l'apparition de métabolites réactifs ciblant différents constituants cellulaires, dont l'ADN. Pour comprendre les mécanismes d'action génotoxique, de nouvelles approches se développent tels que le test gH2AX/pH3 qui combinent deux biomarqueurs gH2AX (marqueur de dommage à l'ADN) et pH3 (marqueur de mitose). Il permet de distinguer les composés clastogènes ou aneugènes sur un modèle cellulaire en 2D avec une bonne prédictivité. Cependant la distinction des dommages générés (stress oxydant, adduits à l'ADN..) n'est pas encore possible. De plus les traitements réalisés sur 24h à forte concentration ne sont pas représentatifs de l'exposition chronique humaine à faible concentration. La thèse consiste à préciser les mécanismes d'action génotoxique de contaminants alimentaires. Elle permettra de développer un modèle multi-cellulaire hépatique sphéroïde 3D plus proche de la physiologie humaine et métaboliquement compétent, et utilisera une approche innovante en High Content Analysis (HCA). La mise en place d'une analyse en cell painting et l'étude de nouveaux biomarqueurs spécifiques des mécanismes d'action des composés génotoxiques, permettront l'optimisation de traitements répétés plus réalistes de l'exposition humaine afin d'augmenter la prédictivité du test. Ainsi la thèse permettra de mettre en place un modèle cellulaire plus physiologique et plus prédictif des potentiels génotoxiques et cancérogènes des produits chimiques pour l'homme. Cette méthode et les données associées permettront de proposer des liens fonctionnels entre biomarqueurs d'effets et événements moléculaires liés à la cancérogenèse suite à une exposition à des contaminants alimentaires, seul ou combinée.

**Mots-Clés:** Génotoxicité, Métabolisme, Mécanisme d'action, Sphéroïde, Faibles doses, Effets mélanges

\*Intervenant

---

# Développement d'une approche de type relation quantitative structure-toxicocinétique pour prédire la persistance des composés alkyl perfluorés

Chloé Argoul\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ToxAlim – Université Toulouse III - Paul Sabatier, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National Polytechnique (Toulouse), Ecole d'Ingénieurs de Purpan, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement – France

## Résumé

Les composés perfluoroalkylés (PFAS) à longue chaîne sont particulièrement préoccupants en raison de leur fort potentiel de bioaccumulation et de leurs effets perturbateurs du métabolisme hépatique. Parmi ces substances, l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et le perfluorooctanesulfonate (PFOS) sont inscrits dans la liste des Polluants organiques persistants. Malgré les restrictions de leur utilisation, le PFOA et le PFOS sont détectés à des niveaux sériques élevés dans la totalité des échantillons représentatifs de la population humaine. Ces expositions sont expliquées par la très faible capacité d'élimination rénale des PFAS qui conduit à leur bioaccumulation. Les processus physiologiques qui limitent leur excrétion rénale pourraient impliquer une très forte liaison des PFAS aux protéines plasmatiques et la nature covalente de cette liaison. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de données expérimentales qui permettent de conforter cette hypothèse. Parmi les milliers de PFAS actuellement utilisés, de nombreux analogues structuraux de PFOA et PFOS à chaîne plus courte et des dérivés éther ont récemment été développés pour remplacer ceux à longue chaîne. Le devenir dans l'organisme, le potentiel de bioaccumulation et l'exposition humaine à ces alternatives aux PFAS à longue chaîne perfluorée ont peu été évalués. Dans ce contexte, ce projet de thèse vise à quantifier l'élimination rénale de PFAS représentatifs des différentes catégories de ces composés et à évaluer les propriétés de leur liaison aux protéines plasmatiques. Une méthode analytique basée sur l'HPLC couplée à la spectrométrie de masse sera développée afin de permettre le dosage simultané des différentes catégories de PFAS. Les données toxicocinétiques (TK) ainsi obtenues seront ensuite corrélées à des descripteurs moléculaires et chromatographiques des PFAS en utilisant des modèles de type relation quantitative structure-TK. Cette approche servira de base à l'élaboration d'outils prédictifs du caractère persistant et bioaccumulable des PFAS.

**Mots-Clés:** PFAS, toxicocinétique, chimie analytique

---

\*Intervenant

---

# Extracellular vesicles as potential biomarkers of exposure and effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in pathological progression of hepatic steatosis.

Florian Barathon\*<sup>1</sup>, Maelle Bescher<sup>1</sup>, Agnès Burel<sup>2</sup>, Normand Podechard<sup>1</sup>, Dominique Lagadic-Gossmann<sup>1</sup>, and Odile Sergent<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe 3 Stress, Membrane, Signalisation – Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR<sub>S</sub>1085, F – 35043Rennes, France – France

<sup>2</sup>Centre de Microscopie de Rennes – Université de Rennes 1, Structure Fédérative de Recherche en Biologie et Santé de Rennes – France

## Résumé

Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) have been described as possible contributing factors in the transition from benign hepatic steatosis, defined by lipid storage in parenchymal liver cells, to harmful steatohepatitis, consisting of hepatocyte death and mild inflammation. Considered as predominant environmental chemicals in residential sectors, their main exposure route is food ingestion.

Moreover, exposure of healthy rat hepatocytes to some PAHs alone such as benzo(a)pyrene, pyrene and dibenzo(a,h)anthracene, has been previously shown by our team to increase the release of extracellular vesicles (EVs), i.e. membrane-surrounded nanovesicles, along with alterations of their content. In addition, when delivered to recipient healthy rat hepatocytes, this modified EV content has also been proven to induce oxidative stress and cell death.

The aim of this thesis is to study EVs and their content as potential biomarkers of exposure and effect in the pathological progression of hepatic steatosis to steatohepatitis, upon exposure to a mixture of 18 PAHs of steatotic hepatocytes or high fat diet-fed rats. This PAH mixture was established according to a review of literature concerning the most represented PAHs in food.

First, the ability of PAH mixture to promote the progression of steatosis to steatohepatitis-like stage was checked after 72 hours of exposure of WIF-B9 hepatocytes. Such an exposure of steatotic hepatocytes triggered a caspase-dependent apoptosis, fully inhibited by both aryl-hydrocarbon receptor and constitutive androstane receptor inhibitors, suggesting a relationship between those PAH nuclear receptors. Interestingly, a shorter PAH exposure (only 5 hours) led to an increase of necrotic cells numbers accompanied by an elevation of inflammatory gene expression. In addition, PAHs increased EV release and induced changes in their protein content differently from those previously demonstrated for EVs released from PAH-treated non steatotic hepatocytes.

In conclusion, these results suggest that EVs might be promising as new biomarkers of the steatohepatitis induced by PAHs.

---

\*Intervenant



---

# nPETS : Émissions de nanoparticules dans le secteur du transport

Ana Teresa Juárez Facio\*<sup>1</sup>, Micol Introna<sup>1</sup>, Sarah Steimer<sup>1</sup>, and Karine Elihn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Environmental Science, Stockholm University – Suède

## Résumé

La pollution de l'air en Europe menace toujours la santé publique, malgré le renforcement des directives européennes sur les émissions au cours des 25 dernières années. Les effets néfastes des particules en suspension sur la santé sont fortement liés à leur taille. En milieu urbain, une fraction importante des nanoparticules (NP's: particules inférieures à 100 nm) provient du transport routier, ferroviaire, aérien et maritime. Le projet nPETS (Nanoparticles emissions from the transport sector) a comme but d'étudier les émissions des nanoparticules, depuis leur source jusqu'à leur exposition potentielle vers l'homme. Il s'agit d'un projet européen qui implique la participation de plus de 13 partenaires dans 6 pays différents. Le consortium nPETS vise à améliorer les connaissances sur les émissions de NPs générées par les transports et leurs impacts sur la santé et les nouvelles politiques publiques. Le projet a plusieurs objectifs spécifiques : 1. Surveiller et caractériser les émissions de NP's provenant du transport routier, ferroviaire, aérien et maritime, à la fois sur le terrain et en laboratoire sous des conditions contrôlées ; 2. Etudier les effets toxicologiques de ces émissions par une approche *in vitro* ; 3. Évaluer l'impact futur des nouvelles politiques dans ce domaine sur la santé publique et relier les impacts à des sources d'émissions spécifiques. Dans le cadre du projet nPETS, je travaille au sein de l'Université de Stockholm et j'étudie les émissions des NPs dans plusieurs environnements à l'aide d'un système d'exposition à l'interface air-liquide que nous avons développé ainsi que de différents modèles pulmonaires. Concernant l'évaluation toxicologique, nous étudions plus précisément des mécanismes cellulaires tels que le stress oxydant et l'inflammation connus dans la littérature scientifique comme étant à l'origine du développement des maladies respiratoires.

**Mots-Clés:** nanoparticules, transport, in vitro, exposition à l'interface air, liquide

---

\*Intervenant

---

# Développement d'une méthode in-vitro pour l'évaluation de la bioaccessibilité par inhalation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques associés à des particules de combustion à l'aide de fluides pulmonaires synthétiques

Albana Boutamba-Mbina\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UR4651 - Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements (ABTE), équipe ToxEMAC (Toxicologie de l'Environnement Milieux Aériens et Cancers), Université de Rouen Normandie, 22 Boulevard Gambetta 76183 Rouen Cedex – Christelle Monteil, Tiphaine Rogez-Florent – France

## Résumé

Les particules de l'air ambiant (PM) demeurent préoccupantes pour la santé du fait de leurs tailles, qui leur permettent d'être inhalés et de leurs compositions chimiques variables. Les PM sont constituées de nombreux composés chimiques dont des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) issus de combustions incomplètes. Associés aux PM, ces HAPs peuvent après inhalation pénétrer dans l'arbre respiratoire, se déposer dans les fluides pulmonaires extracellulaires ou pénétrer dans le compartiment cellulaire et y induire des effets, ou encore traverser la membrane alvéolo-capillaire et être absorbés. La quantité de HAPs libérée dans les fluides biologiques peut ainsi être disponible à l'absorption ou induire localement une toxicité sur les cellules respiratoires. Il est par conséquent intéressant de déterminer cette fraction dite " bioaccessible " et d'en évaluer l'intérêt prédictif pour une évaluation du risque sanitaire. Dans ce contexte, nous avons développé à l'aide de différents fluides pulmonaires synthétiques (SLF) une méthode acellulaire permettant l'évaluation de la bioaccessibilité par inhalation d'HAPs associés à des particules fines et ultrafines, ici des particules de Diesel commercialisées (NIST, SRM 2975) et des particules générées de façon contrôlée en laboratoire à l'aide d'un générateur de suies (MiniCAST). La Solution de Gamble (GS) mimant la composition du fluide pulmonaire humain, la variante modifiée de la GS (MGS) avec ajout de 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), phospholipide retrouvé dans le surfactant pulmonaire et l'Artificial Lysosomal Fluid (ALF) représentant l'environnement intracellulaire acide des macrophages pulmonaires ont été utilisés comme SLF. En faisant varier certains paramètres expérimentaux pertinents (temps d'incubation, ratio solide/liquide en grammes de particules par millilitre de SLF) nous évaluerons le pourcentage de bioaccessibilité des HAPs en rapportant leur concentration dans les SLF à celle totale extraite des particules.

**Mots-Clés:** bioaccessibilité par inhalation, fluides pulmonaires synthétiques, particules, HAPs

---

\*Intervenant

---

# Photobiomodulation controls keratinocytes inflammatory response through Nrf2 and reduces Langerhans cells activation

Sara Salman\*<sup>1,2</sup>, Cyprien Guermonprez<sup>2</sup>, Laurent Peno-Mazzarino<sup>3</sup>, Elian Lati<sup>3</sup>, Audrey Rousseaud<sup>2</sup>, Lieve Declercq<sup>2</sup>, and Saadia Kerdine-Römer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inserm UMR 996 – Université Paris Saclay – France

<sup>2</sup>Lightinderm – Hôpital Cochin, Pépinière Paris Santé Cochin – France

<sup>3</sup>BIO-EC – Eurofins – France

## Résumé

Photobiomodulation (PBM) is rapidly gaining traction as a valuable tool in dermatology for treating many inflammatory skin conditions using low levels of visible light or near-infrared radiation. However, the physiological regulatory pathways responsible for the anti-inflammatory effect of PBM have not been well defined. Since previous studies showed that nuclear factor-erythroid 2 like 2 (Nrf2) is a master regulator of the skin inflammatory response, we have addressed its role in controlling inflammation by PBM. Primary human keratinocytes (KCs) stimulated with 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) to mimic pro-inflammatory stress were illuminated with two wavelengths: 660 nm or 520 nm. Both lights significantly reduced the mRNA expression of the DNCB-triggered *TNF-α*, *IL-6*, and *IL-8* cytokines in KCs, while they enhanced Nrf2 pathway activation. PBM-induced Nrf2 is a key regulator of the inflammatory response in KCs because, in its absence, the expression of *TNF-α*, *IL-6*, and *IL-8* in response to DNCB was no longer regulated by light. Further investigations of the mechanisms contributing to the immunoregulatory effect of PBM in inflamed human skin explants showed that 660 nm light prevented Langerhans cells migration into the dermis and maintained a higher dendricity compared to DNCB-treated explants. This study is the first to report that the PBM-induced anti-inflammatory response in KCs is Nrf2-dependent and further support the role of PBM in skin immunomodulation. Therefore, PBM should be considered a promising alternative or complementary therapeutic approach for treating skin-related inflammatory diseases.

**Mots-Clés:** Nrf2, keratinocyte, Langerhans cells, skin, inflammation, photobiomodulation, light, immunomodulation

---

\*Intervenant

---

# STUDY OF THE TOXICITY OF SUCCINATE DEHYDROGENASE INHIBITOR FUNGICIDES ON COLONIC EPITHELIAL CELLS

Marie Kerhoas\*<sup>1</sup>, Marc Le Vée<sup>1</sup>, Olivier Fardel\*<sup>2</sup>, and Laurence Huc<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherche en santé, environnement et travail – Université de Rennes 1, École des Hautes Études en Santé Publique [EHESP] – France

<sup>2</sup>Institut de recherche en santé, environnement et travail – Université de Rennes 1, École des Hautes Études en Santé Publique [EHESP], Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR<sub>S</sub>1085, F – 35000 Rennes, France – France

<sup>3</sup>Laboratoire Interdisciplinaire Sciences, Innovations, Sociétés – Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement – France

## Résumé

Succinate dehydrogenase inhibitors (SDHi) fungicides represent a new family of plant protection products which target mitochondrial metabolism. Developed to inhibit the SDH of phytopathogenic fungi, they can however present off-target effects, due to a strong conservation of the protein sequence of this enzyme among living beings. Inhibition of SDH can lead to a decrease in cellular respiration, accumulation of succinate and production of reactive oxygen species (ROS). Humans are exposed to them by food or agricultural works: residues of these pesticides have been found in the hair of general and occupational populations. SDHis could therefore induce mitotoxicity in human cells.

Then, we investigated the effect of 3 SDHis on a non-cancerous intestinal cell: HCEC-CT cells. Cell proliferation (xCELLigence® method), cell respiration (Seahorse® method) and ROS production were studied in acute and long-term exposure.

Regarding the effects of boscalid, bixafen and sedaxane at different concentrations (0.1, 1, 10 and 20  $\mu$ M) towards xCELLigence®, the cell index was only decreased by bixafen at 10  $\mu$ M after 48 h of exposure. A decrease in cell proliferation was found after 1 week of treatment. After a 40 min-treatment, an important decrease (25.9 % and 12.7 % for bixafen and sedaxane respectively) in oxygen consumption rate (OCR) at 10  $\mu$ M were observed. We also measured an increase in superoxide anion and nitric oxide with 10  $\mu$ M bixafen. After 3 weeks of exposure with bixafen 10  $\mu$ M, a decrease in maximal respiration of HCEC-CT and, a decreased in the amount of hydrogen peroxide was shown.

In summary, this study demonstrates that boscalid, sedaxane and bixafen exhibited different toxicities in HCEC-CT cells. Bixafen is the most mitotoxic, at 10  $\mu$ M. It can disrupt cellular energy metabolism and oxidative homeostasis after acute and long-term exposure. Further studies are in progress to identify the consequences on intestinal physiology and carcinogenesis.

**Mots-Clés:** SDHi, Mitochondria, mitotoxicity, metabolism, fungicides

---

\*Intervenant