La mycotoxine zéaralénone perturbe l'expression des gènes hépatiques impliqués dans la signalisation immuno-métabolique

Nina LE MOËL (1), Marion GAROFALO (1), Maite CORTI ISGRO (2), Philippe PINTON (1), Sylvie PUEL (1), Anne FOUGERAT (1),
Clemence RIVES (1), Nicolas CABATON (1), Didier GAUDRÉ (3), Mickaël ALBIN (1), Isabelle P. OSWALD (1), Laura SOLER (1)

(1) Toxalim-Centre de recherches en toxicologie alimentaire, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan,
UPS, 31027 Toulouse, France

(2) Facultad de Agronomía y Veterinaria - Universidad Nacional de Río Cuarto Ruta 36 Km 601 - Río Cuarto - Córdoba -
Argentina

(3) IFIP Rennes- Institut du Porc, 9 Boulevard du Trieux 35740 Pacé, France

laura.soler-vasco@inrae.fr

La mycotoxine zéaralénone perturbe l'expression des gènes hépatiques impliqués dans la signalisation immuno-métabolique

Les mycotoxines, produits par des moisissures, contaminent fréquemment les céréales. Parmi elles, la zéaralénone (ZEN) est l'une des plus importantes sur le plan économique pour l'industrie porcine. La ZEN est un perturbateur endocrinien qui impacte la fertilité et la reproduction des truies. Comme d'autres xénoestrogènes, la ZEN pourrait aussi agir comme un perturbateur métabolique, ce qui pourrait entraîner des altérations de la croissance, du développement et des fonctions immunitaires. Les conséquences de cette toxicité inconnue de la ZEN pour la production porcine pourraient donc être importantes. L'objectif de notre étude est de déterminer si la ZEN est perturbateur métabolique chez le porc, et plus précisément évaluer sa toxicité relative au métabolisme hépatique. Nos résultats montrent que l'exposition à des fortes concentrations (> 30 µM) de ZEN est associée à une perte significative de la viabilité des cellules hépatiques HepG2, tandis que des concentrations plus faibles (0,001-0,3 µM) induisent une prolifération cellulaire, un effet probablement lié à son activité oestrogénique. L'expression d'une sélection de gènes régulés par les œstrogènes est fortement perturbée dans des cellules hépatiques traitées avec différentes concentrations de ZEN (1-30 µM) pendant 4 ou 24 heures. En effet, l'exposition à la ZEN impacte l'expression des récepteurs aux estrogènes, des cytochromes P450 hépatiques et des hépatokines. Ces résultats ont été confirmés dans un modèle d'explants de foie de porc. Nos résultats indiquent que la ZEN perturbe des voies de signalisation du métabolisme hépatique, mais aussi de l'immunité et de la croissance. L'importance de ces perturbations pour la physio-pathologie porcine reste à évaluer *in-vivo*.

The mycotoxin zearalenone modulates expression of hepatic genes involved in immunometabolic signalling

Mycotoxins, produced by moulds, frequently contaminate cereals. Among them, zearalenone (ZEN) is one of the most important economically for the pig industry. ZEN is an endocrine disruptor that alters fertility and reproduction in sows. Like other xenoestrogens, ZEN could also act as a metabolic disruptor, leading to alterations in growth, development and immune function. This unknown toxicity of ZEN could therefore have serious consequences for pig production. The aim of this study was to determine whether ZEN is a metabolic disruptor in pigs, and more specifically to assess its toxicity to hepatic metabolism. The results indicate that while exposure to high concentrations (> 30 µM) of ZEN is associated with a significant loss of viability of HepG2 liver cells, lower concentrations (0.001-0.3 µM) induce cell proliferation, likely due to its oestrogenic activity. The expression of a selection of oestrogen-regulated genes was strongly disrupted in liver cells treated with different concentrations of ZEN (1-30 µM) for 4 or 24 hours. Exposure to ZEN influences the expression of oestrogen receptors, hepatic cytochrome P450s and hepatokines. These results were confirmed in a pig liver explant model. The results indicate that ZEN disrupts signalling pathways in hepatic metabolism, immunity and growth. The importance of these disruptions for porcine physiopathology remains to be assessed *in vivo*.