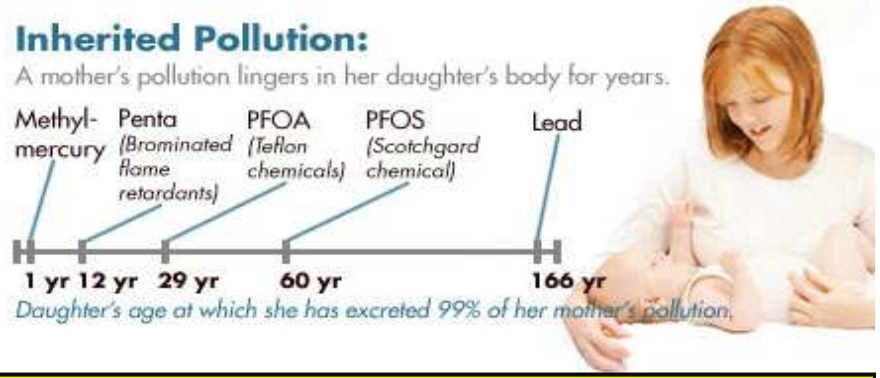
What is the Global Chemical Burden..

Industrial chemicals in mothers and daughters: the pollution we share and inherit



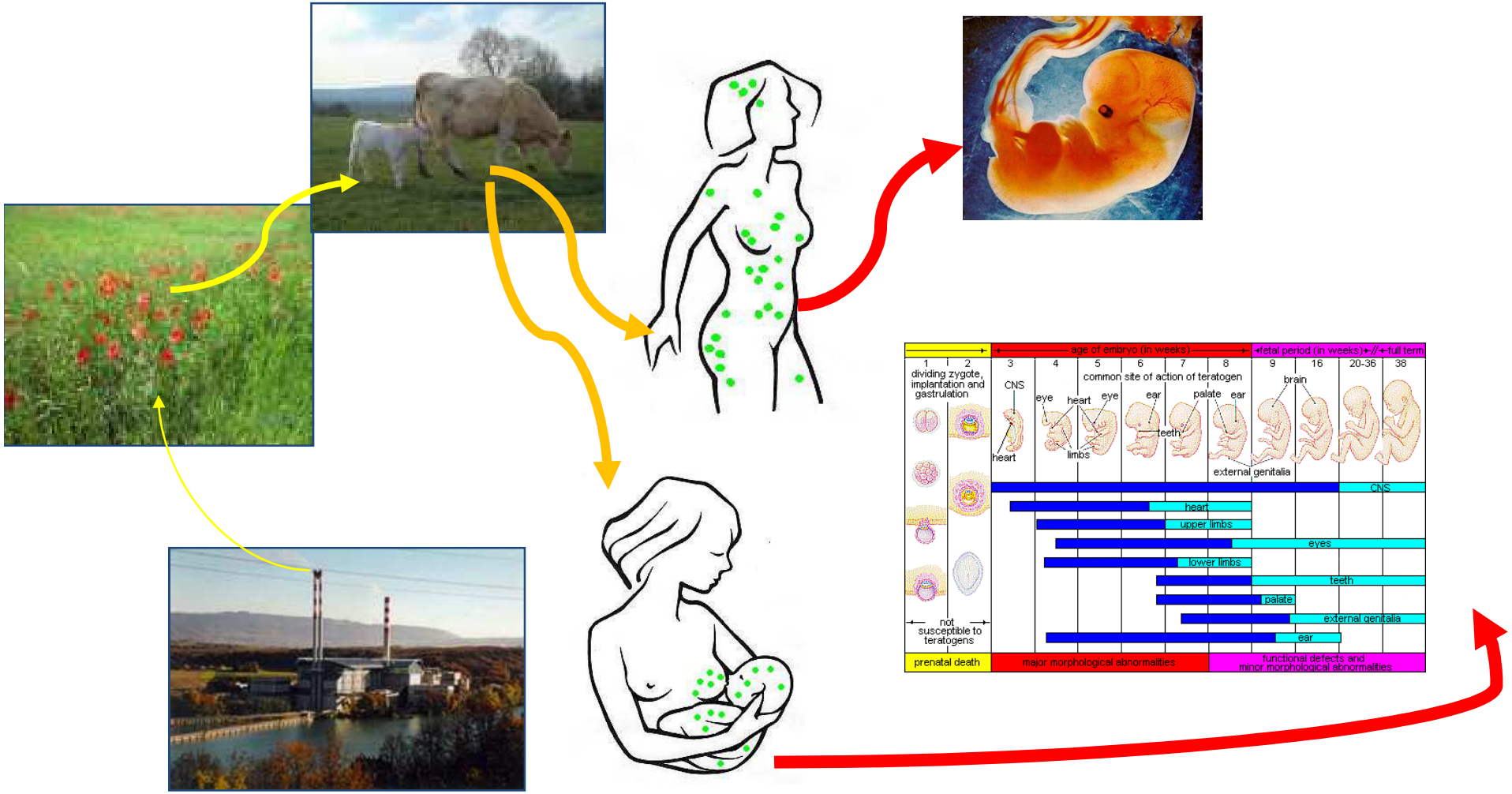
Dans le sang et les tissus de tous les hommes et les femmes vivant en milieu urbain ou industriel et même **dans le sang du cordon et dans les tissus placentaires et fœtaux sont présents ces polluants** qui peuvent persister dans **certains tissus pendant des années ou** même **des décennies**

Table 1. Chronology of human exposure.

Years	Exposure scenario
1920s–1930s	BPA, PCBs, and DDT commercially introduced. Chlorine industry expanding. Discrete postnatal and prenatal exposure.
1940s–WWII	First wide-scale production and exposure to the above and other chemicals including plastics and chlorinated compounds as technology advanced.
1940s–1950s	First generation widely exposed postnatally and some who may have been exposed prenatally.
1950s–1970s	First generation born that was widely exposed prenatally.
1970s–1990s	First generation that was widely exposed prenatally reached reproductive age.
1980s–present	Second generation born that was exposed in the womb and beginning to produce the third generation. Production volume and exposure still increasing.

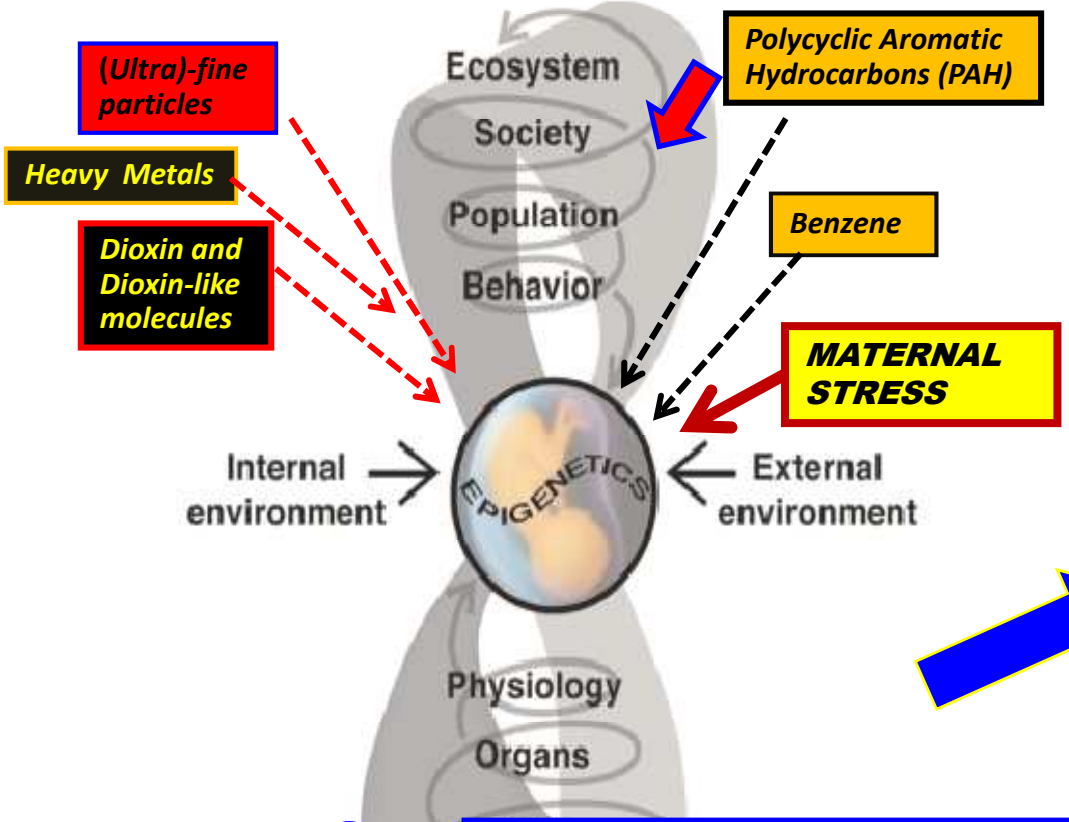
Is it true that these ***pollutants*** are present **in blood and tissues** of all men and women living in **urban** and **industrial environments** and even in the **cord blood and placental and fetal tissues** in more and more significant amounts year after year ?

Les **métaux**, les **dioxines et d'autres polluants** lipophiles accumulés dans les tissus maternels peuvent ainsi passer, **<u>même plusieurs années après leur absorption</u>** <u>dans la circulation sanguine et atteindre le **fœtus**</u>…et/ou passer dans <u>le **lait maternel** et atteindre le **nourrisson**</u>



Is it true that **metals, dioxins** and other **lipophilic pollutants,** accumulated in maternal tissue, may pass, even **<u>many years</u>** after their absorption, into the blood and **reach the fetus**?

Le troisième mot clé est ***programmation fœtale***

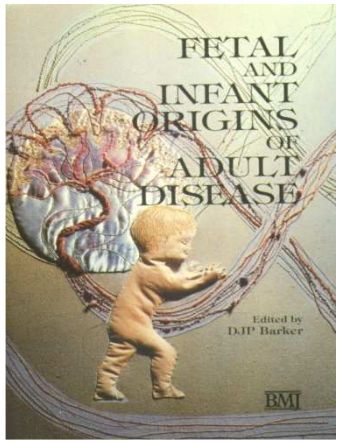


Il est important de souligner que **ce n'est pas un concept générique**, concernant la manière dont le **«programme génétique» contenue dans l'ADN est traduit, au cours des neuf mois du processus ontogénétique,** dans un **phénotype complexe spécifique.**

1

Mais, au contraire, il s'agit d'un **terme technique précis** qui renvoie à la **capacité**, et en même temps à la **nécessité** pour les cellules du fœtus de définir leur **programme *épigénétique* adaptatif (et prédictif) en réponse aux informations** venant de la mère et, à travers elle, du monde extérieur.

2



3

FIG. 1. The fetus is particularly vulnerable to changes in the external and internal environments, which interact to influence fetal development and have both immediate and life-long consequences. Such environmentally induced changes can occur at all levels of biological organization, from the molecular to the organism's behavior and place in society, and tend to be amplified in their consequences as they ascend through these levels. Ultimately, these influences may be epigenetic in nature, inducing mitotically heritable alterations in gene expression without changing the DNA.

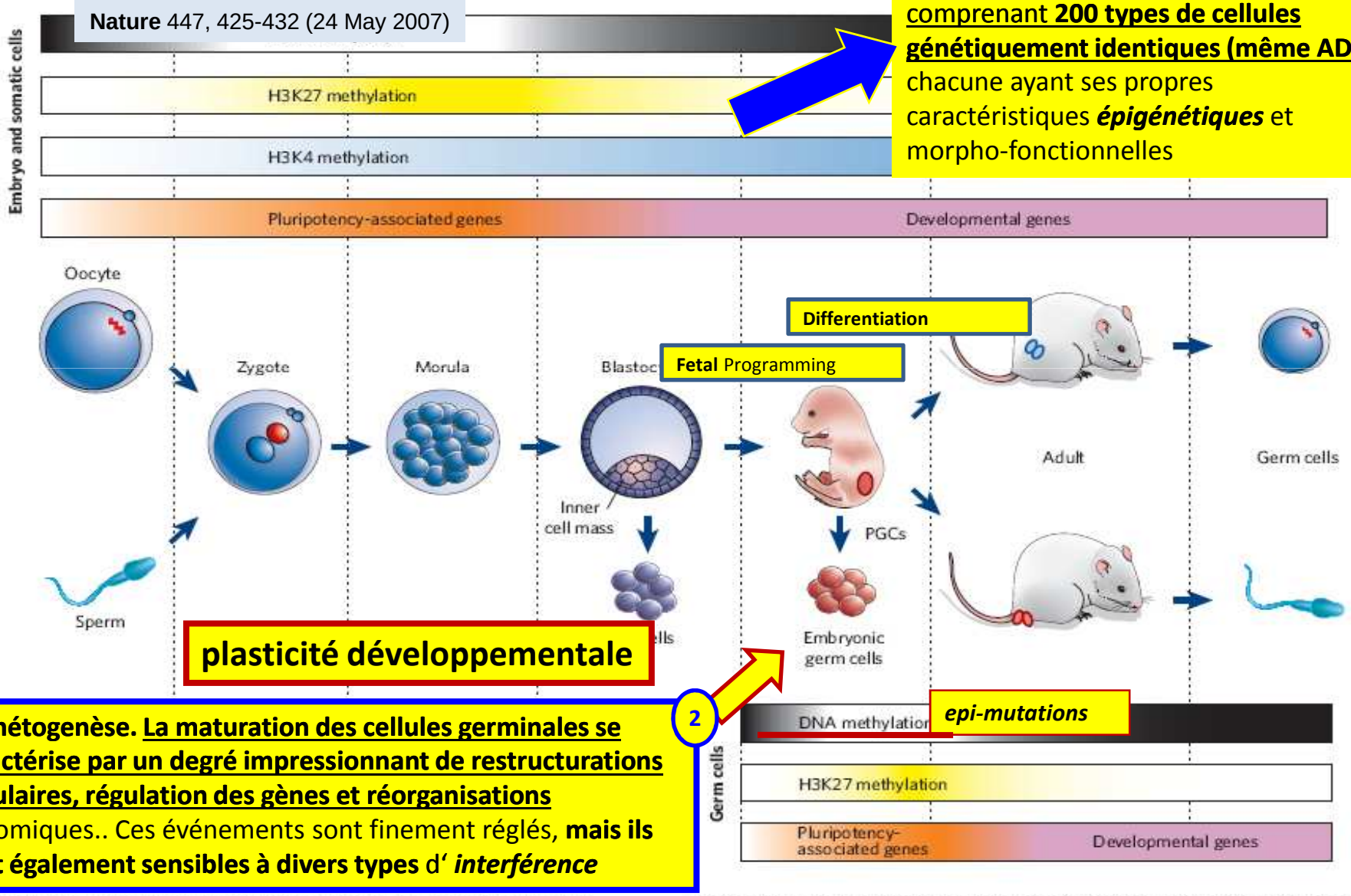
Cellular Differentiation: an Epigentic process

La **différenciation** se produit à de nombreuses reprises au cours du **développement** d'un organisme multicellulaire à partir d'un **zygote** unique --> pour aboutir à un système complexe comprenant **200 types de cellules génétiquement identiques (même ADN)..** chacune ayant ses propres caractéristiques ***épigénétiques*** et morpho-fonctionnelles

1

Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development

Nature 447, 425-432 (24 May 2007)

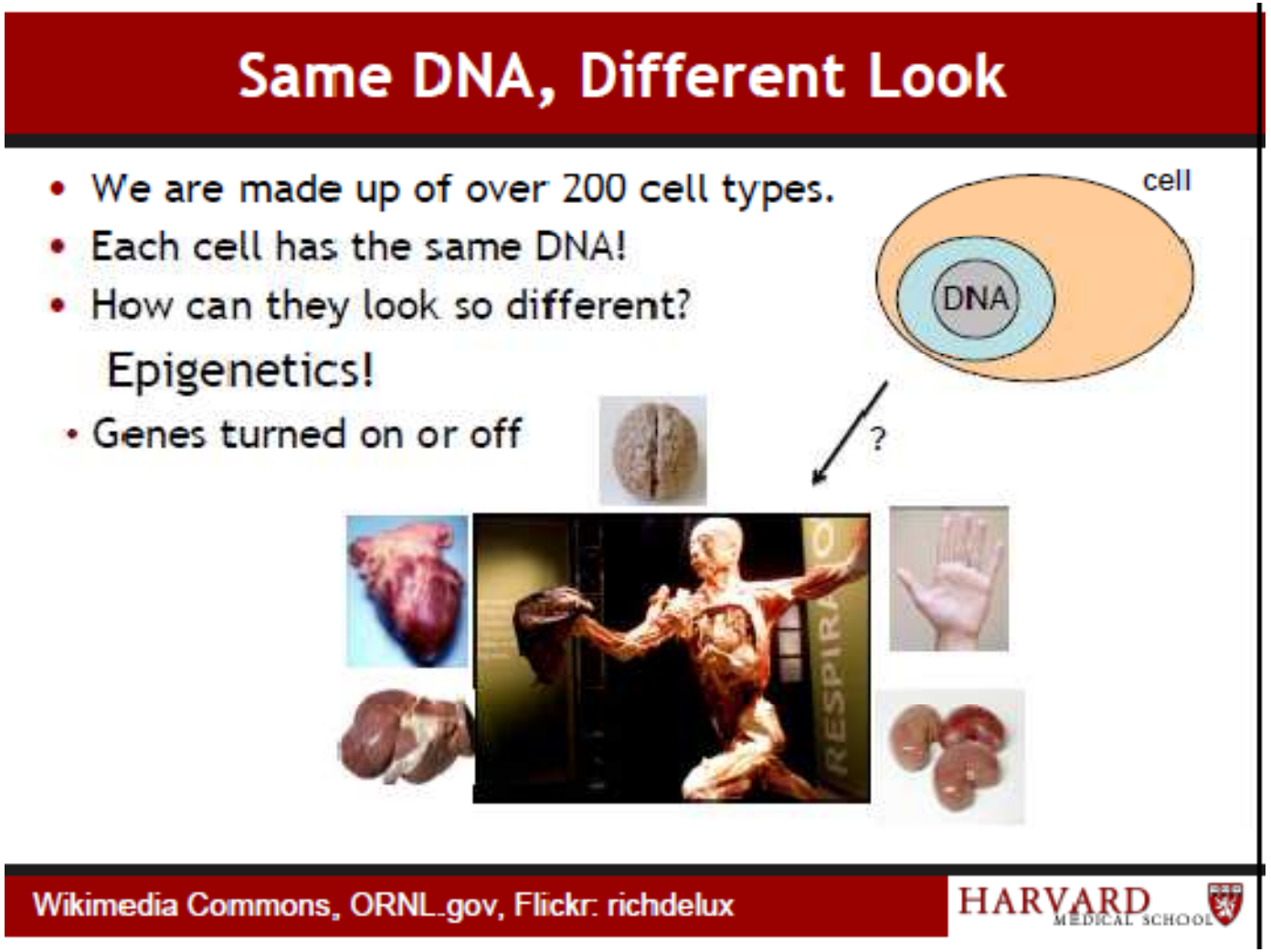


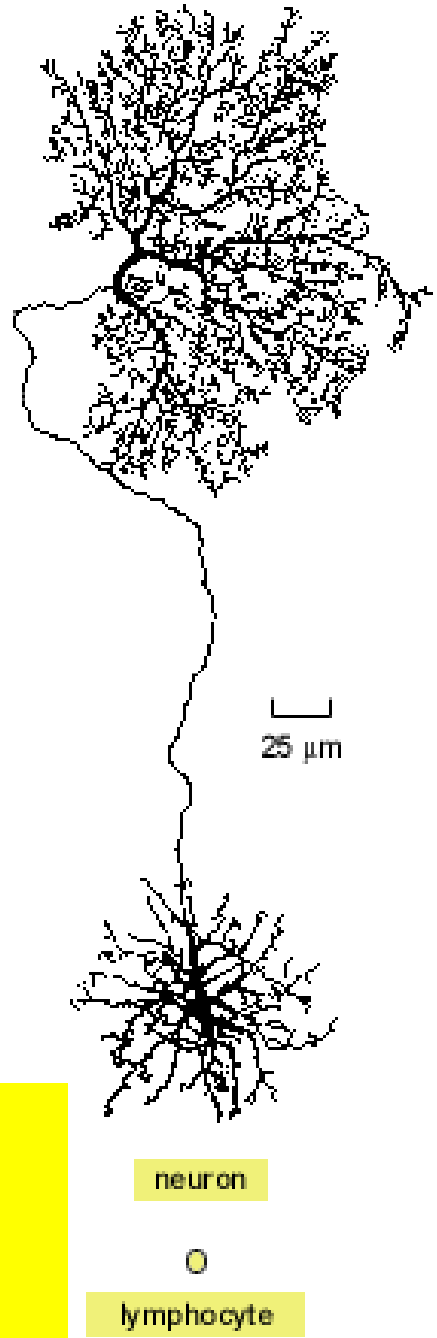
2

Gamétogenèse. La maturation des cellules germinales se caractérise par un degré impressionnant de restructurations cellulaires, régulation des gènes et réorganisations génomiques.. Ces événements sont finement réglés, **mais ils sont également sensibles à divers types** d' ***interférence***

Figure 1| Epigenetic gene regulation during mammalian development. methylation. During the early development of PGCs, DNA methylation and

The **fourth** keyword is ***developmental plasticity***





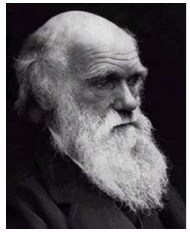
<u>Le quatrième mot-clé, plasticité développementale</u>, est un terme provenant de la ***biologie évolutionniste*** et se réfère aux **nombreux phénotypes possibles (*polyphenisms*)** qui peuvent résulter **d'un seul génome,** sur la base, dans le cas des mammifères et de l'homme en particulier, des informations provenant de la mère et de l'environnement

The **fifth** key word is **phylogeny**

The chimpanzee DNA is for 98.77% identical to the human .
On average, a gene encoding a protein in a man differs from its chimpanzee ortholog by only two aa substitutions
.. almost one third of human genes
has exactly the **same protein translation** as their orthologs
in chimpanzee

We are quite stable (for millions of years) both genetically and phenotypically

Species ***phylogeny***



From the Tree of the Life Website, University of Arizona

Evo

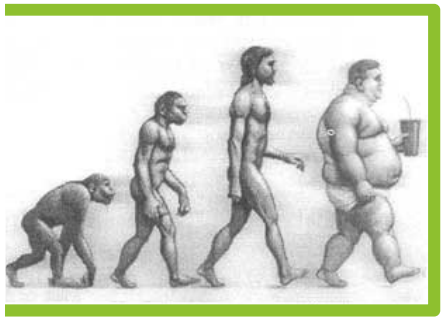
Orangutan

Gorilla

Chimpanzee

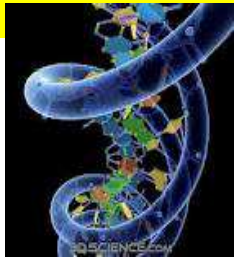
Human

Sanger Institute



Phylogenèse

de **4 milliards d'années de coévolution moléculaire*** (en particulier, notre **ADN** est le produit de ce long parcours) ..



Mismatch ?

Ontogenèse

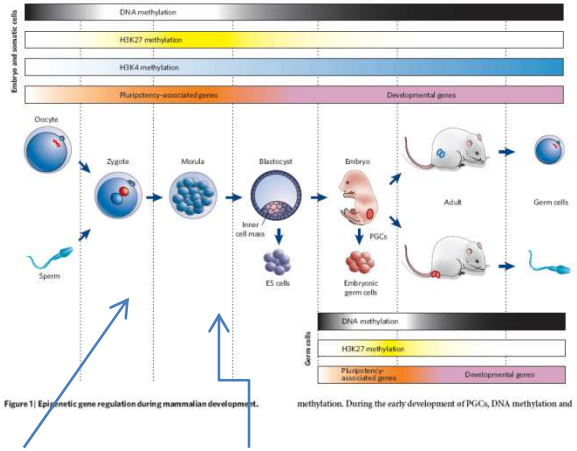
et de **9 mois** de **développement individuel**

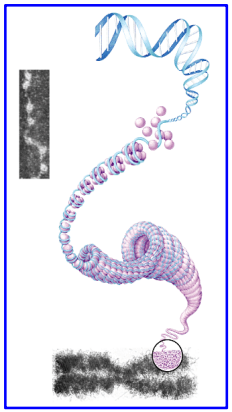
(..notre **epigénome** est le produit de 9 mois de **programmation cellulaire** et **tissulaire adaptative** à un **environnement** qui est en train de changer très vite..

Nous ne devrions jamais oublier que **nous sommes en *même temps*** le **produit**

Devo-Evo

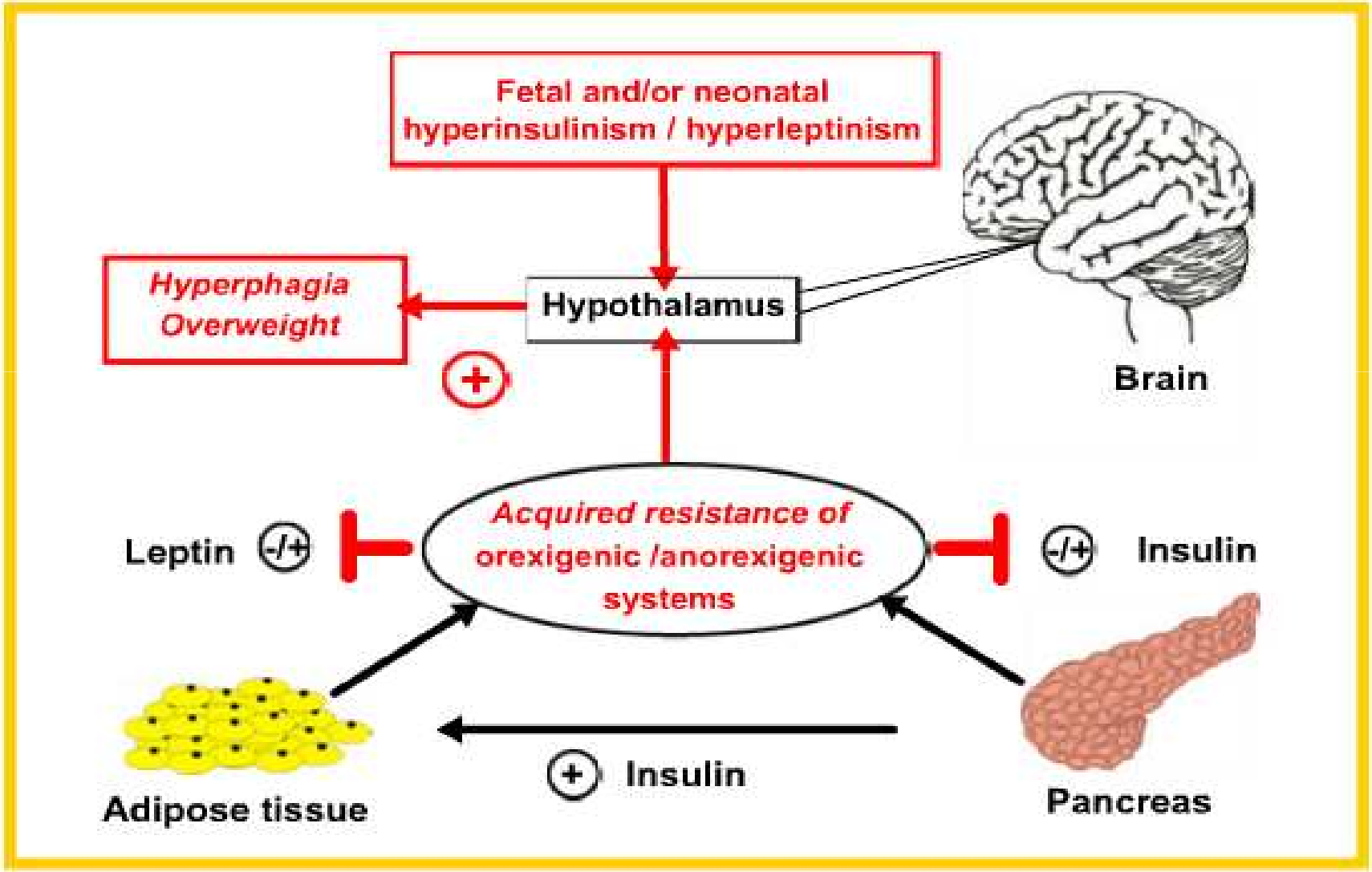
*l'**ontogenèse** récapitule la **phylogenèse***





Un risque majeur: les ***EDCs*** et d'autres ***xénobiotiques*** (**n'étant pas** le produit de cette coévolution moléculaire*) peuvent **interférer** à ce niveau, en agissant comme des ***pseudo-morphogènes***..

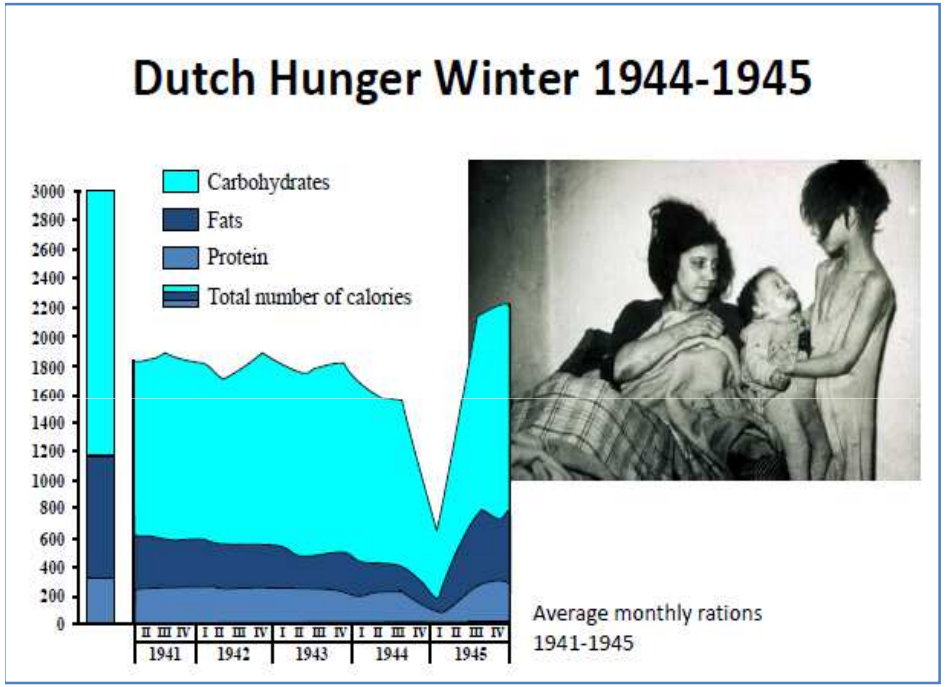
A mechanism of neuroendocrine 'malprogramming'



Plagemann, J. Perinat. Med. 32 (2004)

The **sixth key word** is (*epigenetic-phenotypical*) ***mismatch***
→ DOHA (Developmental Origins of Health and Diseases)

Dutch famine *versus* Leningrad Siege

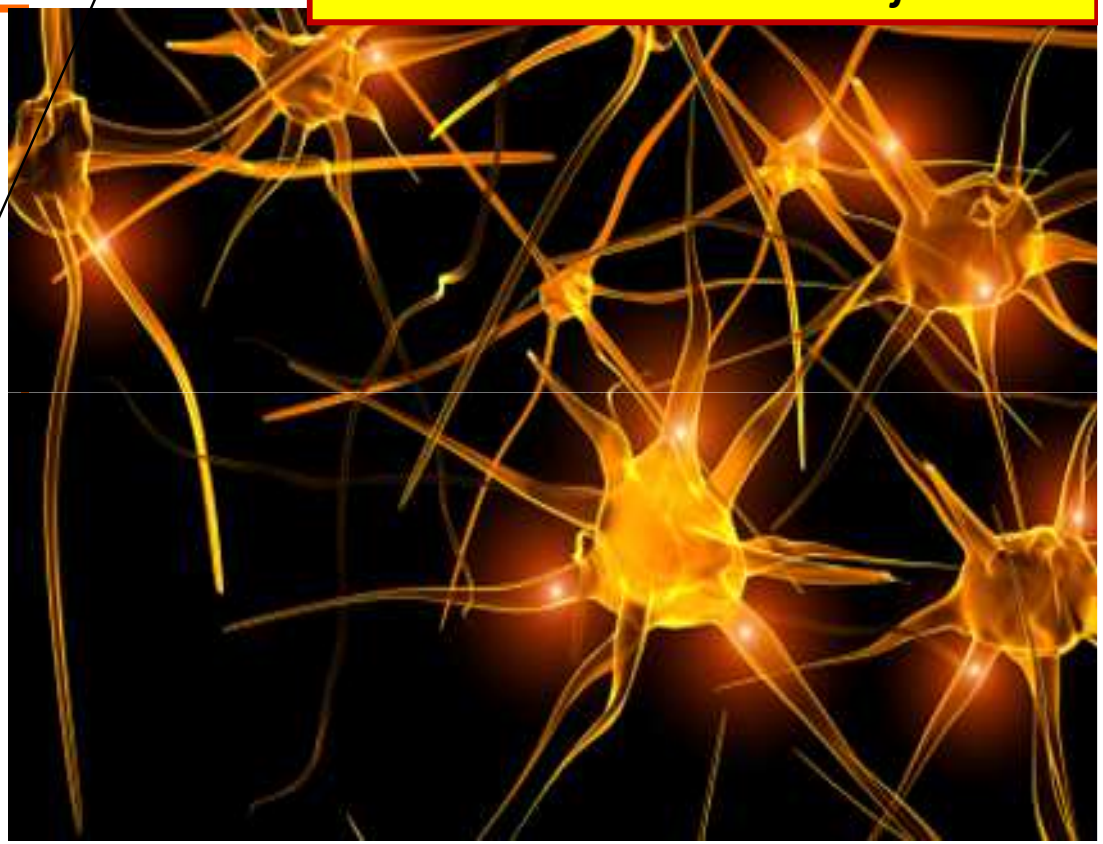


La **programmation fœtale implique que pendant les périodes critiques de croissance prénatale, <u>des changements permanents dans le métabolisme et / ou structures peuvent résulter des conditions intra utérines défavorables</u>** … Quoi qu'il en soit, **<u>les changements épigénétiques étant potentiellement et après la naissance à produire une augmentation de maladies chroniques</u>** (obésité, diabètes 2, maladies cardio-vasculaires, maladies neuropsychiques …

Autisme

- L'**autisme** et les **troubles du spectre autistique (ADS)** sont
- des **troubles du développement** des ***connexions neuronales***
- et, comme nous le verrons, de la ***synaptogenèse*** et
- de la manière dont le cerveau **«*traite l'information*»**

*The **Human Connectome Project***



"We know that synapses are essential for learning, memory, and perception and suspect that imbalances in synapse formation impact disorders of the brain such as autism and schizophrenia," says Elva Diaz, assistant professor of pharmacology at UC Davis. "Our study is the first to identify SynDIG1 as a critical regulator of these important brain connections."

- Le fait même que ces troubles <u>surviennent généralement après une</u> **<u>période de latence</u>** (de **développement intellectuel ainsi que moteur normal**) **<u>montre</u>**
- **<u>que à être modifiés</u> ne sont <u>pas</u>** les processus de bâtiment de **structures de base** (**<u>différenciation cérébrale</u>** et **<u>migration neuronale</u>**… définition des **<u>zones fonctionnelles</u>** du cerveau), mais, pour ainsi dire, le ***<u>software</u>***:
- les **<u>connexions synaptiques..</u>**
- **<u>les circuits neuronales</u>** ..

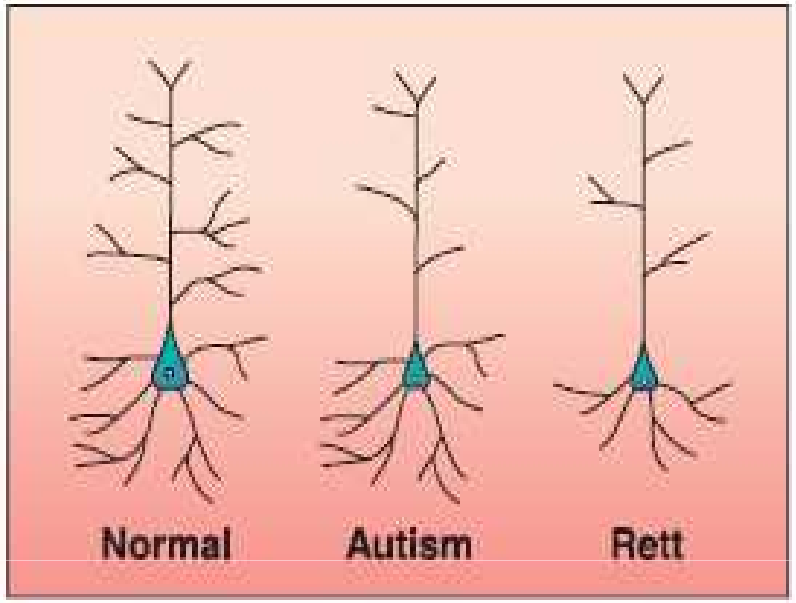
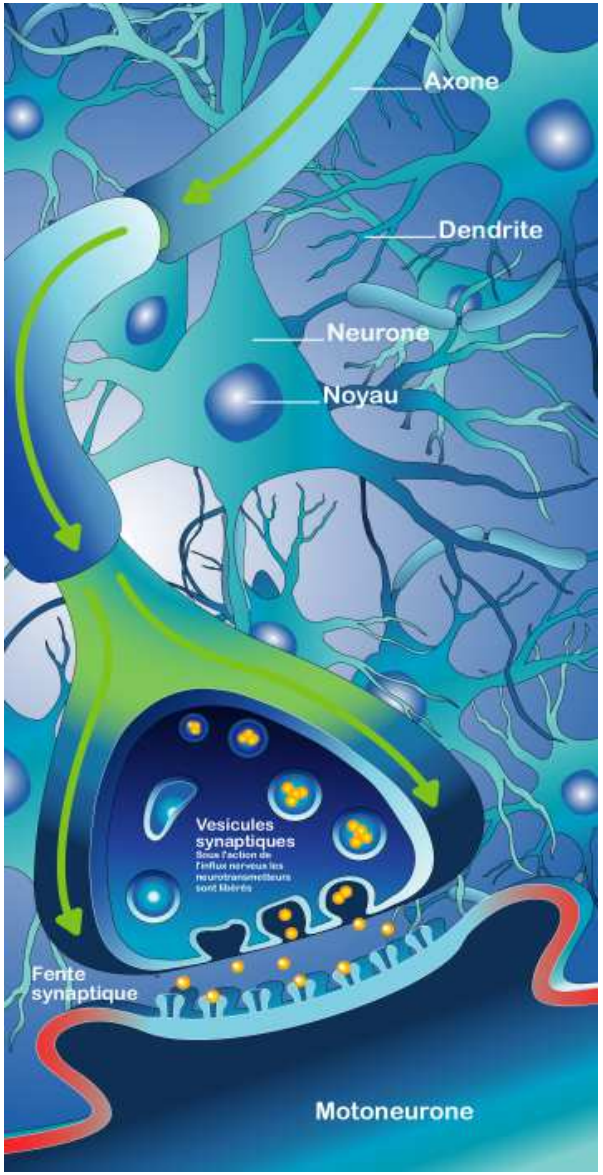


Fig. 2. Schematic representation of pyramidal neurons from control, autism, and Rett brains. In autism, the cell body is small and there is reduced dendritic branching. Similar changes occur in Rett, along with reduction in basilar dendritic branching. The reported changes are subtle and apply to a few neurons in selected brain regions in each disorder (*50*, *81*).

Postnatal Neurodevelopmental Disorders: Meeting at the Synapse?
Huda Y. Zoghbi, *et al.*
Science **302**, 826 (2003);

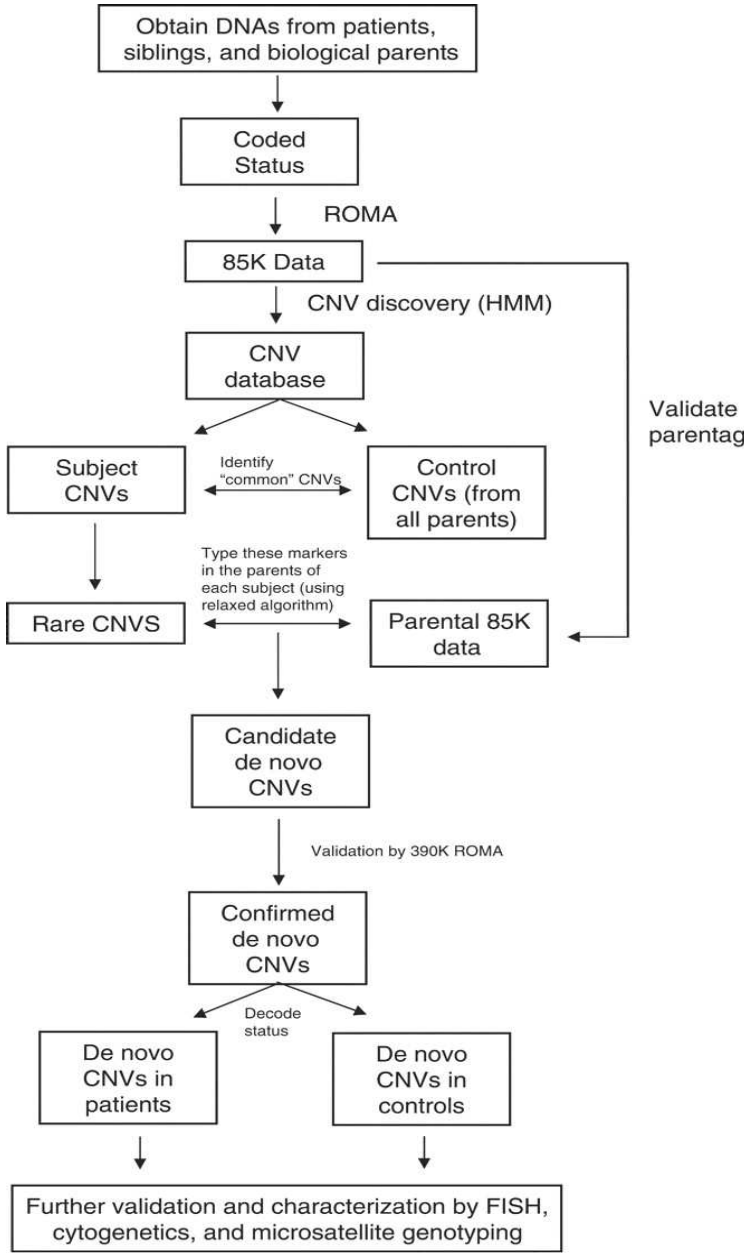
- En ce qui concerne les **causes** de l'autisme des **nombreuses hypothèses** ont été avancés:
- à l'heure actuelle, cependant,
- il est ***généralement*** **reconnu**
- **qu'il s'agirait** de ***troubles essentiellement «génétiques»..***
- ..et que bon nombre des ***causes environnementales*** **(notamment les vaccins, le mercure** et les **métaux lourds**, les **pesticides**) ont être «***prouvé hautement improbables***, voire ***inexistantes***"
- ..ce **qui est *en contraste avec l'augmentation spectaculaire* de ces maladies** (que l'on explique, d'ailleurs, par le ***changement des critères de diagnostic***).



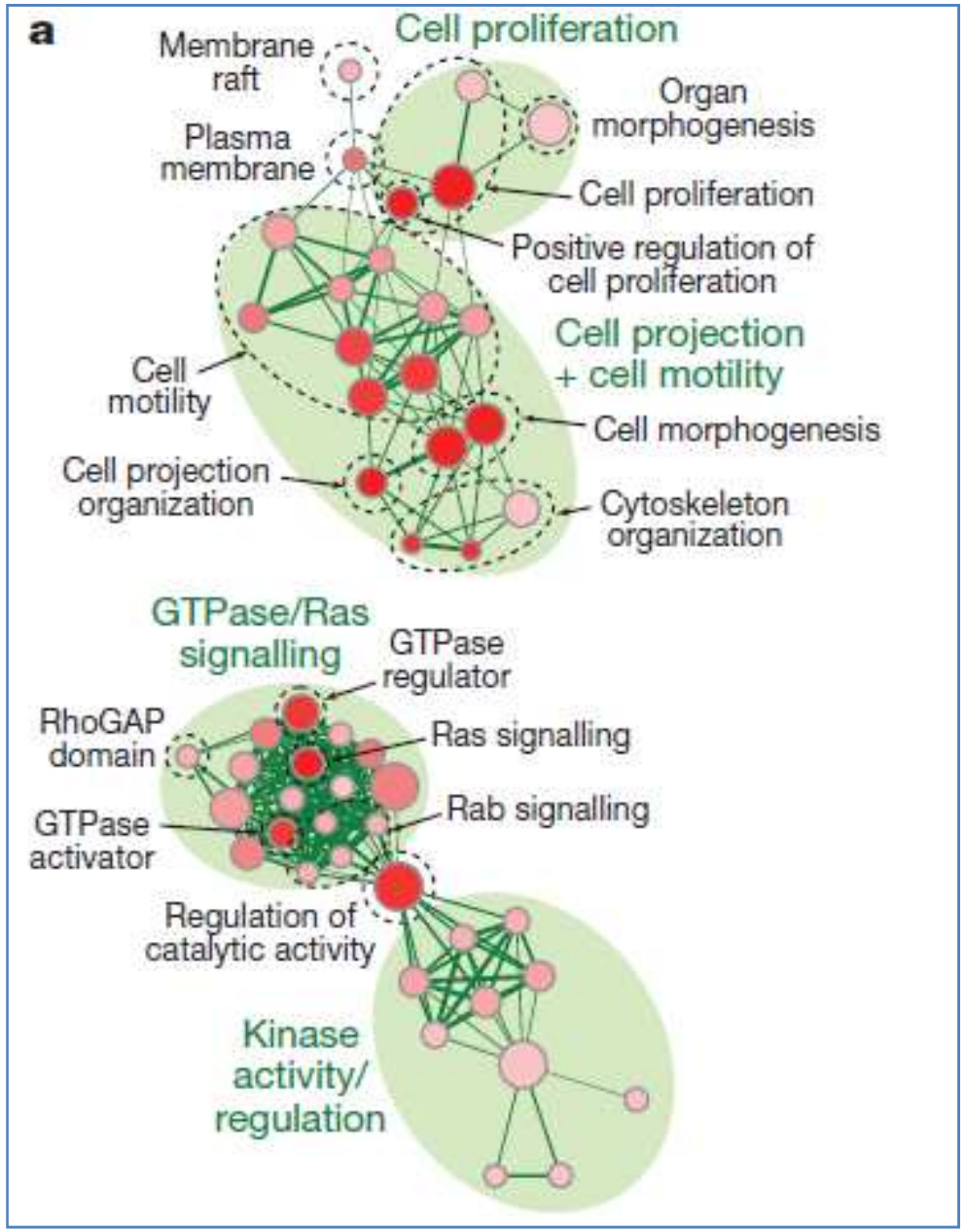
- **cette approche est non seulement simpliste, mais également trompeuse** , car
- **l'augmentation des cas est continue et inquiétante**,
- ce n'est **pas par hasard que, jusqu'ici, n'ont pas été retrouvés des facteurs de risque génétique "traditionnels"** puisque
- les plus importantes **des mutations sont *de novo*** (c'est-à-dire **qu'on ne les retrouve pas dans les cellules somatiques des parents..** puisque **elles sont survenues**

  - **dans les gamètes** ou

  - pendant le **développement fœtal..**
- ..ce qui fait de **l'autisme une maladie génomique non héréditaire**



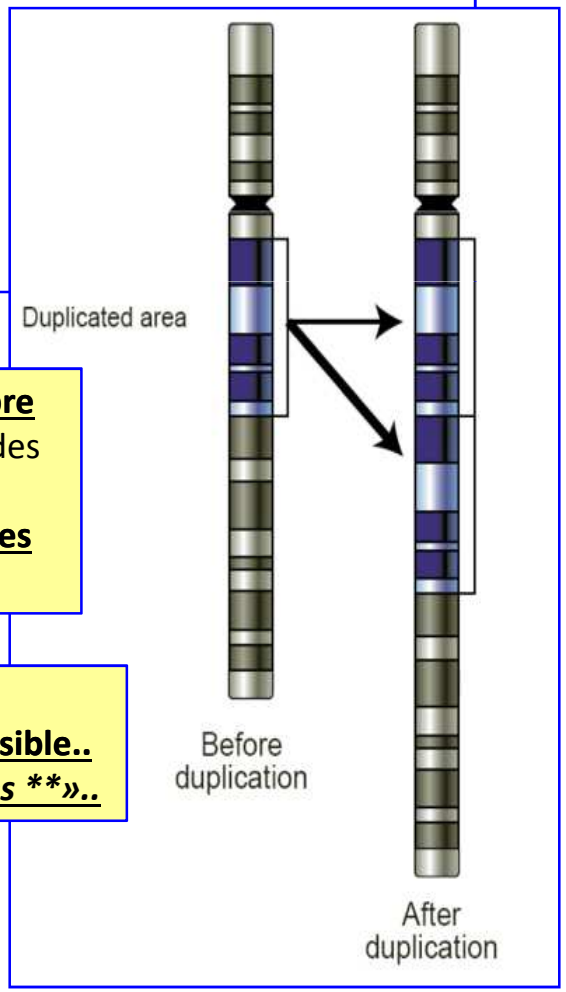
Les <u>CNVs</u> sont, en effet, dans presque toutes les espèces <u>des mutations défensives et réactives</u>
(..la **suppression ou l'amplification de certaines séquences** avait été découverte dans les années soixante-dix du siècle dernier chez les **animaux et les plantes exposées à des situations de *stress* et de pollution)**



Dans l'autisme des **nombreux <u>CNVs concernent des gènes</u> qui contrôlent**
- la prolifération cellulaire
- la *<u>formation des synapses</u>*
- la **motilité cellulaire** et
- la ***<u>signalisation cellulaire</u>*** ..

..que des ***CNVs de novo*** (i. e. des **mutations réactives-défensives**)** **dans les gamètes** soient les **plus fréquentes** et **les plus importantes** **mutations génétiques pour** ce qui concerne **les troubles du spectre autistique**.. est une découverte jusqu'ici **extrêmement sous-estimée**.. d'autant que ça pourrait:

- **expliquer toute seule l'augmentation spectaculaire des cas** de ces dernières années
- **se connecter à toutes les théories concernant l'origine «toxique» de l'autisme**
-conduire à une **nouvelle augmentation des cas** (par **transmission *transgénérationnelle)***

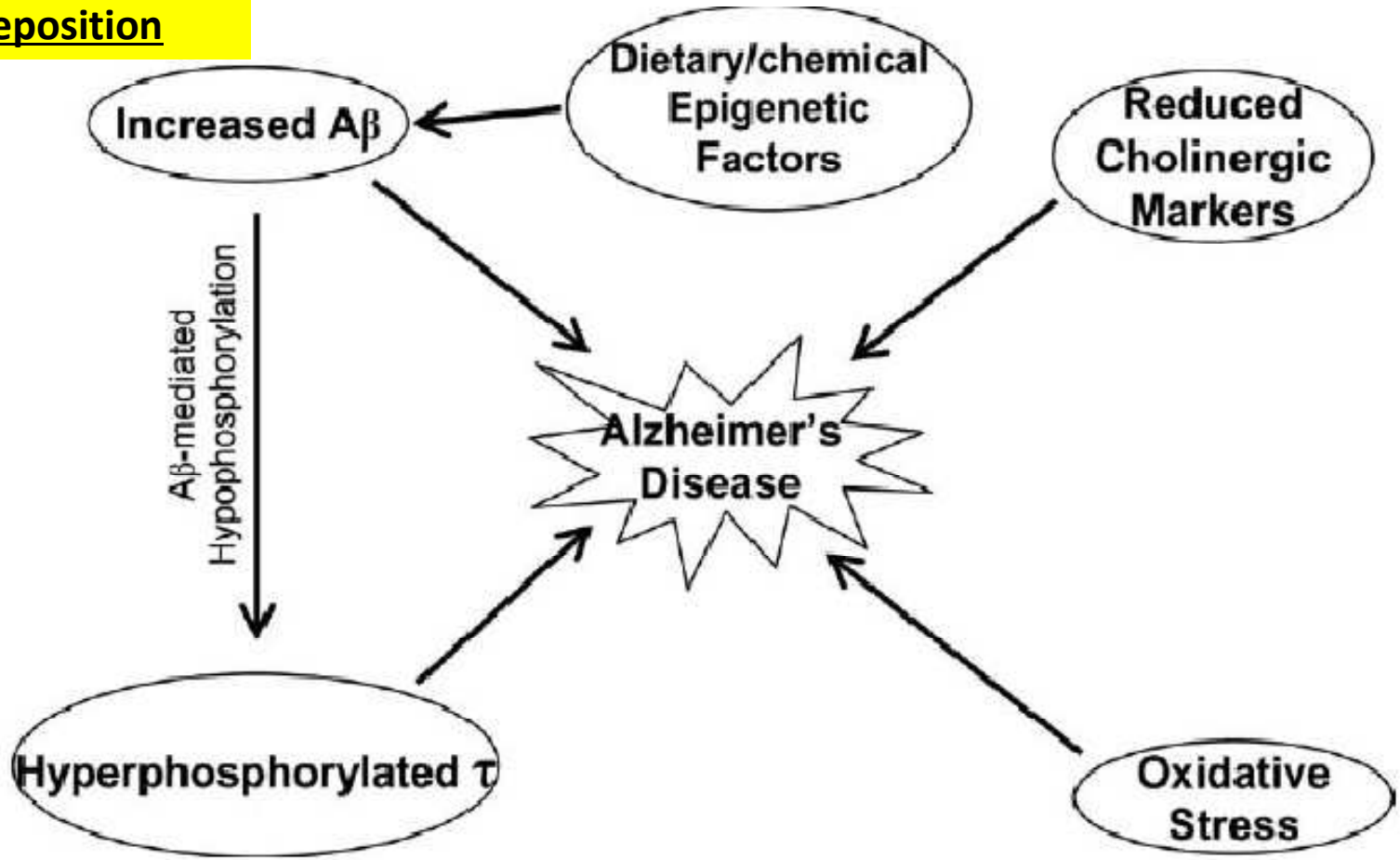


La plupart de ces mutations sont des variations *de novo* du nombre de copies des gènes ou des segments de gènes (CNVs): c'est dire des ***mutations réactives et défensives localisés*** **dans des zones chromosomiques caractérisés par la présence des *clusters* de gènes soumis à l'empreinte ..).**

Tout cela dit.. il est absolument nécessaire de **reconsidérer le problème des plusieurs expositions environnementales précoces** ou même **gamètiques,** et leur **synergie possible..** qui peut induire *soit* une ***instabilité épigénétique,*** *soit* des telles ***mutations « réactives **»..***

(LEARn) model : early environmental factors such as exposure to **Pb, nutritional deficiencies** (e.g., folate or B12), or **oxidative stress** alter DNA ***epigenetically***, by **reducing the activity of enzymes as DNMTs…**

Increased amyloid Aβ-deposition



Accumulation of hyperphosphorylated microtubule associated protein **τ "tangles"**

Toxicologic Pathology
http://tpx.sagepub.com

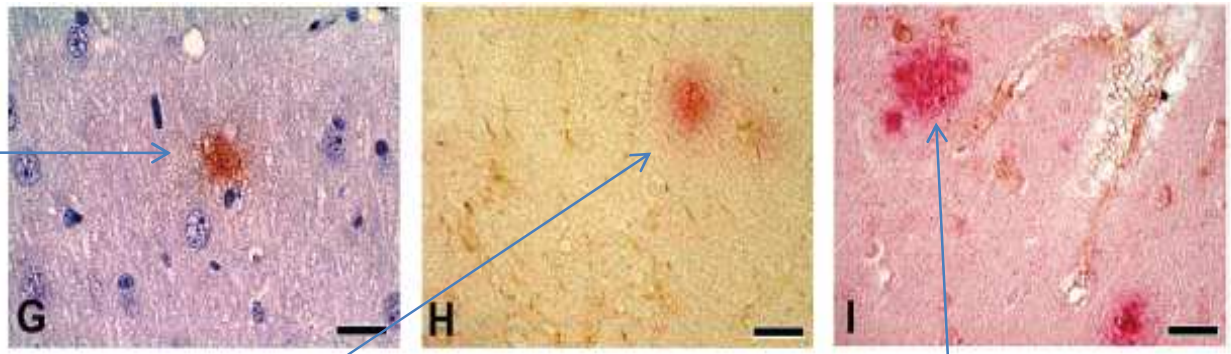
Pediatric Respiratory and Systemic Effects of Chronic Air Pollution Exposure: Nose, Lung, Heart, and Brain Pathology

Lilian Calderón-Garcidueñas, Maricela Franco-Lira, Ricardo Torres-Jardón, Carlos Henriquez-Roldán, Gerardo Barragán-Mejía, Gildardo Valencia-Salazar, Angelica González-Maciel, Rafael Reynoso-Robles, Rafael Villarreal-Calderón and William Reed

Toxicol Pathol 2007; 35; 154

Exposures to **particulate matter and gaseous air pollutants** have been associated with **respiratory tract inflammation**, disruption of the nasal respiratory and olfactory barriers, **systemic inflammation**, production of mediators of inflammation capable of **reaching the brain and systemic circulation of particulate matter**. **Mexico City (MC) residents** are exposed to significant amounts of **ozone, particulate matter** and associated **lipopolysaccharides**. **MC dogs exhibit brain inflammation** and an **acceleration of Alzheimer's-like pathology, suggesting that the brain is adversely affected by air pollutants**. **MC children, adolescents and adults have a significant upregulation of cyclooxygenase-2 (COX2) and interleukin-1β (IL-1β) in olfactory bulb and frontal cortex, as well as neuronal and astrocytic accumulation of the 42 amino acid form of β-amyloid peptide (Aβ42), including diffuse amyloid plaques in frontal cortex**. **The pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) is characterized by brain inflammation and the accumulation of Aβ42, which precede the appearance of neuritic plaques and neurofibrillary tangles, the pathological hallmarks of AD. Our findings of nasal barrier disruption, systemic inflammation, and the upregulation of COX2 and IL-1β expression and Aβ42 accumulation in brain suggests that sustained exposures to significant concentrations of air pollutants such as particulate matter could be a risk factor for AD and other neurodegenerative diseases.**

The frontal cortex of an **11-month-old healthy MC dog** exhibits **Aβ42** *staining of a* ***diffuse plaque****, surrounded by a microglia-like nucleus*



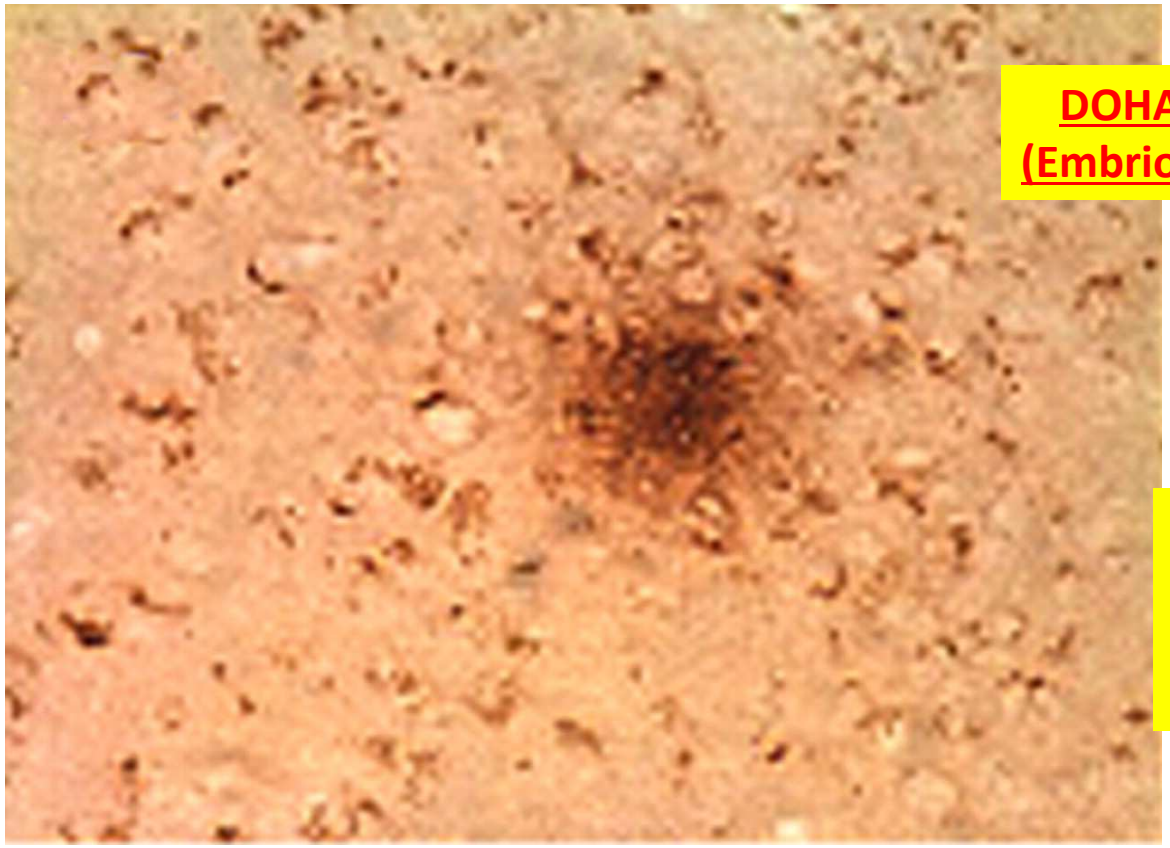
The frontal cortex of a **17-year-old MC boy**… shows **a diffuse Aβ42 plaque** *(red product) and GFAP-negative astrocytes*

The **frontal cortex of a 36-year-old MC male** with an E3/E4 ApoE genotype .. shows **abundant mature and diffuse Aβ42 *plaques*** *(red stain) along* with GFAP-positive reactive astrocytosis

Alzheimer's Disease (AD)-Like Pathology in Aged Monkeys after Infantile Exposure to Environmental Metal Lead (Pb): Evidence for a Developmental Origin and Environmental Link for AD

The Journal of Neuroscience, 2008 • 28(1):3–9 • **3**

Environmental Trigger



DOHA -Developmental (Embrio-Fetal) Origin of AD.

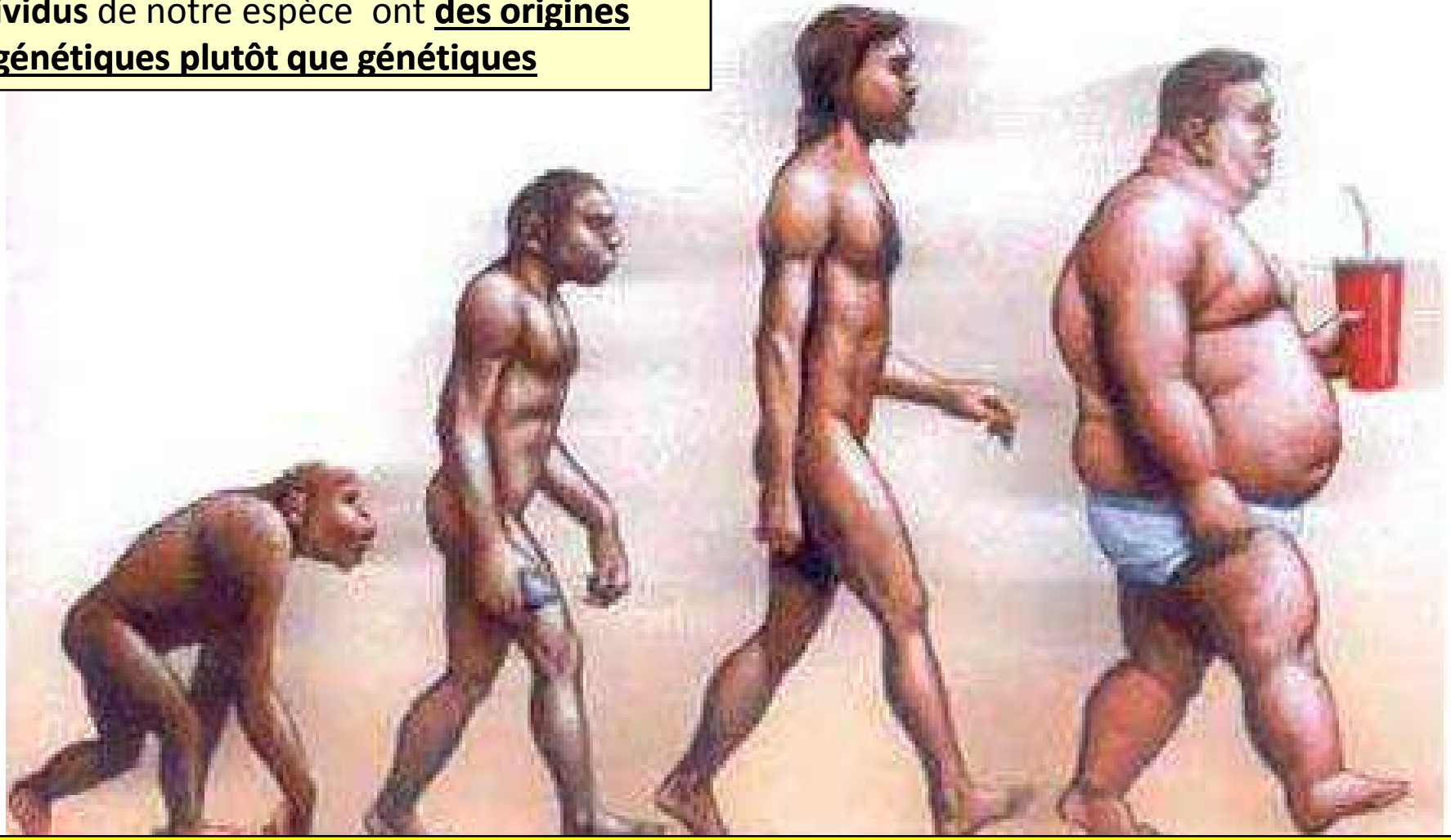
Early life exposures

The **cause for most Alzheimer's cases is still *essentially unknown*** (except for 1**% to 5% of cases where genetic differences** have been identified)……

SOCIETY FOR NEUROSCIENCE The Journal of Neuroscience

Nous pouvons résumer tout cela en disant que les **principaux différences phénotypiques** (notamment comportementaux) entre les **individus** de notre espèce ont **des origines épigénétiques plutôt que génétiques**

CONCLUSIONS 1

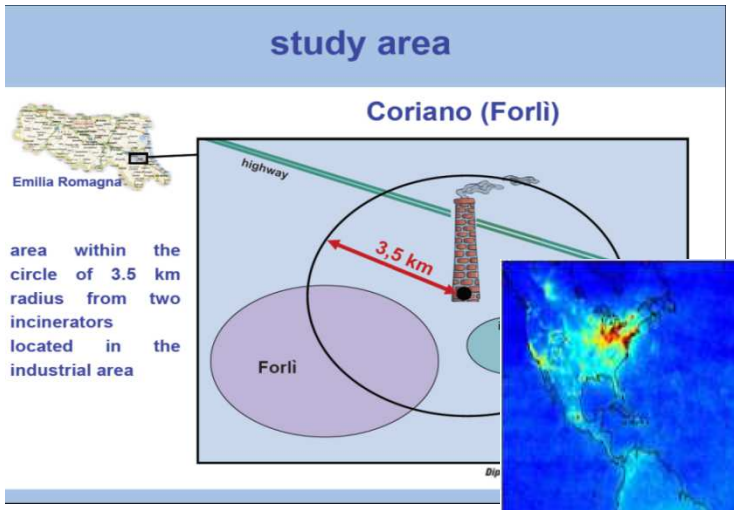


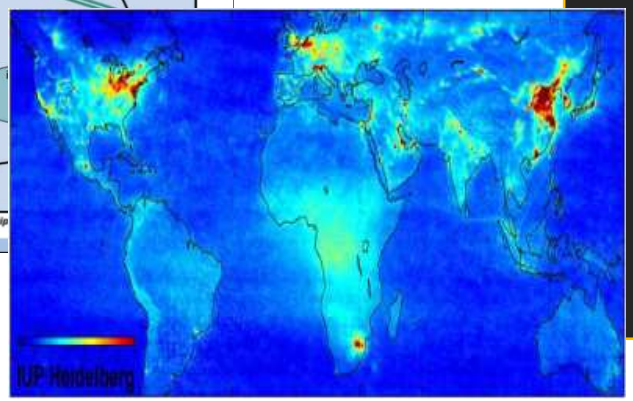
Ce qui signifie également que les **variations** de **notre phénotype** (à la fois **physiologiques et pathologiques)** **ont leur première origine dans la *programmation fœtale*** et sont **induites par l'environnement** (constamment changeant) et **modulées par l'épigénome** ***…***

Dans la mesure où des **transformations environnementales majeures interférent sur la programmation épigénétique du fétus ou même des gamètes**, les **<u>études épidémiologiques et toxicologiques traditionnelles ne sont plus à même de nous permettre d'évaluer</u>** cette transition épidémiologique alarmante.

CONCLUSIONS 2

Epidemiologists generally evaluate the diseases' burden directly connected with environmental pollution by comparing **<u>two populations</u>** - the **<u>one more directly exposed</u>** to a known **source of pollution** (a factory/industrial implant or incinerator.. or a highway with high traffic rate)

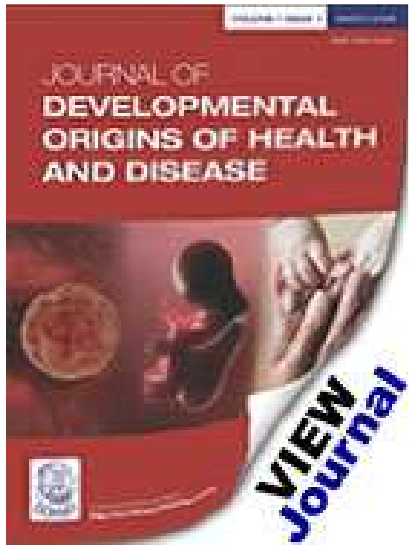




the **other supposed** to be **much less exposed..** *Systematically*

forgetting that nowadays **<u>we are all exposed</u>** (through the **<u>nutritional chains</u>** and through direct transgenerational **transmission of <u>pollutants from our mothers</u>**)

to a **<u>constantly growing burden of xenobiotics</u>** (more than 100.000 synthetic molecules) that cannot be recognized by our cellular and nuclear receptors and that may **interact in a wrong way with our biochemical pathways** and sometimes even with the **genetic expression** of our cells and tissues.



Obesity/Metabolic Syndrome

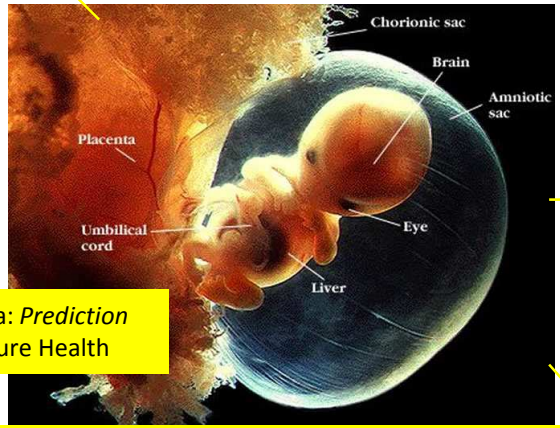
Cardiovascular Diseases

Obesogens

Multiorgan Effects of Endocrine Disruptors

Pesticides

DOHAD



Placenta: *Prediction* of Future Health

Ipertension

In Vitro Fertilization

Materno Fetal Stress

Asthma and allergies

Lung Development ⬇

Developmental Time Windows of Vulnerability

Reproductive Diseases/Dysfunctions

Semen Abnormalities

CANCER

Neurobehavioral Deficits and Diseases

Psychiatric Diseases

A **new scientific truth** does not triumph by **convincing its opponents** and making them see the light,
but rather because its **opponents eventually die,** and a **new generation grows up** that is familiar with it.
Max Planck (1858 - 1947)

Une **nouvelle vérité scientifique ne triomphe pas en convainquant** ses **adversaires** et en leur faisant voir la lumière,

mais plutôt parce que ses opposants meurent et qu'ils sont <u>remplacés par une nouvelle génération</u> pour qui elle est familière

Max Planck (1858 - 1947)