

Résumé

Les maladies neurodégénératives sont des maladies complexes dont la majorité des cas sont sporadiques et suggèrent une étiologie multifactorielle. Des études épidémiologiques ont montré que certains métaux pourraient représenter un facteur de risque. Ce travail présente deux objectifs principaux : - mesurer l'entrée et l'accumulation cellulaire des métaux - évaluer leurs effets sur la production d'espèces réactives de l'oxygène et sur les variations de taux de transcrits de gènes d'intérêts. Les métaux étudiés pénètrent dans les cellules HT22 et leur accumulation augmente globalement en fonction du temps et de la concentration d'exposition. Les métaux les plus abondants dans l'organisme (cuivre, fer, manganèse, zinc) semblent s'accumuler en plus grande quantité dans les cellules HT22 que d'autres moins communs (cobalt, nickel) et que des métaux non essentiels (aluminium, plomb et cadmium). Des études de co-exposition révèlent que le manganèse est capable de diminuer l'accumulation du fer et du cuivre, indiquant l'existence d'une voie commune d'entrée pour ces ions métalliques. De plus, parmi les métaux analysés, seul le manganèse induit une augmentation de la quantité d'espèces réactives de l'oxygène et provoque l'augmentation du taux de transcrits de nombreux gènes, incluant des gènes de l'homéostasie des métaux et en particulier ceux du fer, des gènes régulant le stress oxydatif comme les superoxydes dismutases 1 et 2 et la catalase, et même du gène codant l'amyloïd precursor protein. Ces résultats corroborent ainsi d'autres études qui mettent en évidence un lien entre le manganèse et le développement de certaines maladies neurodégénératives.

Title : Analysis of the HT22 hippocampal neuronal cell line exposed to metal ions

Résumé

The neurodegenerative diseases are complex diseases which majority of cases are sporadic and suggest multifactorial etiology. Epidemiologic studies have shown that some metals are potential risk factors. This work presents two main objectives: - to measure the cellular uptake and accumulation of metals - to assess their effects on reactive oxygen species production and on transcript level of genes of interest. All metals used in the study enter in HT22 cells except aluminium and cadmium which seem not detectable with the probes employed here. Spectrometric measurements indicate that metals accumulation globally increases with time and concentration exposure. Most important metals for the organism (iron, zinc, copper, manganese) accumulate more than less common (cobalt, nickel) and non-essential metals (aluminium, lead, cadmium). Co-exposure experiments show that manganese inhibits iron and copper accumulation, indicating a common pathway for these metal ions. Moreover, among all metals tested, only the manganese induces an increase of the level of reactive oxygen species. Using these concentrations, particularly manganese induces an increase in transcript level of many genes, including genes of metal homeostasis, especially those of iron genes regulating the oxydative stress, and the gene coding the amyloïdal precursor protein. These results corroborate other studies showing a link between manganese and the development of some neurodegenerative diseases.