

# Neurotoxine environnementale BMAA : présente dans les mollusques français, l'exposition chronique par voie alimentaire provoque des lésions cérébrales de type Alzheimer chez les singes vervets

Agnès PETIT-PAITEL | paitel@ipmc.cnrs.fr

CNRS - Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire - UMR7275 - Valbonne - France

Mots clés : Alzheimer, BMAA, cyanobactéries, Guam, mollusques, neurodégénérescence, neurotoxine, peptide amyloïde, sclérose amyotrophique latérale, Tau, toxines environnementales

Parmi les neurotoxines<sup>\*</sup> environnementales naturelles figure la  $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine (BMAA), produite par les cyanobactéries<sup>\*</sup> et les diatomées<sup>\*</sup>. La neurotoxicité de la BMAA a été évoquée pour la première fois à l'occasion de l'étude des cas endémiques sur l'île de Guam d'une maladie neurodégénérative appelée Syndrome de Guam ou complexe sclérose latérale amyotrophique-Parkinson-Démence (SLA/PDC) (1-4).

Les dégénérescences neurofibrillaires<sup>\*</sup> (DNF, provoquées par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau) et les dépôts de peptide amyloïde<sup>\*</sup> présents dans le cerveau des personnes atteintes de SLA/PDC sont similaires à ceux trouvés dans les cerveaux de patients souffrant d'Alzheimer (MA) (5, 6). La BMAA est un acide aminé non protéique qui s'incorpore dans les protéines néosynthétisées à la place d'un autre acide aminé (la L-sérine) (7), constituant ainsi un réservoir endogène de toxine dans les organismes (8, 9). Ce phénomène serait à l'origine d'une anomalie de repliement et d'une agrégation protéique pathologique. La BMAA passerait la barrière hémato-encéphalique<sup>\*</sup> et se lierait dans le système nerveux central (SNC) aux récepteurs au glutamate<sup>\*</sup> et entraînerait des dommages neuronaux par excitotoxicité<sup>\*</sup> (10). Afin de mieux comprendre la toxicité cérébrale de la BMAA, les auteurs du 1<sup>er</sup> article ont exposé des singes vervets à une exposition chronique de BMAA par voie alimentaire. Ils ont ainsi démontré que le BMAA provoquait des DNF ainsi que des dépôts amyloïdes dans le cerveau des singes traités. Dans le second article, les auteurs ont détecté, avec une méthodologie très sélective, la présence de BMAA et de ses isomères<sup>\*</sup> dans neuf zones de production de fruits de mer du littoral français, tout au long de l'année.

## L'exposition alimentaire à une toxine environnementale provoque des neurodégénérescences fibrillaires et des dépôts amyloïdes dans le cerveau.

Cox PA, Davis DA, Mash DC, Metcalf JS, Banack SA. Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain. *Proc BiolSci*2016; 283(1823).

### Résumé

Aucune espèce animale autre que l'Homme ne développe naturellement de SLA/PDC ou MA bien que des dépôts amyloïdes et la protéine Tau anormale aient été retrouvés chez certains primates âgés (11). Ici, les auteurs ont exposé pendant 140 jours des groupes de singes vervets jeunes ou adultes à une diète de fruits contenant deux doses (faible à 21 mg/kg/jour ou forte à 210 mg/kg/jour) de BMAA, seule ou en combinaison avec une dose équivalente de L-sérine. La

présence de marques neuropathologiques a ensuite été recherchée dans 14 zones cérébrales chez les vervets traités. L'analyse chez les singes jeunes a montré la présence de la protéine Tau hyperphosphorylée<sup>\*</sup> (et de quelques dépôts amyloïdes dans différentes zones cérébrales à l'exception de l'hippocampe), chez tous les singes. Chez les singes adultes, la BMAA induit la formation de DNF de manière dose-dépendante dans plusieurs zones cérébrales (cortex frontal, dorsal, ventral, périrhinal, occipital et entorhinal, et l'amygdale), mais pas dans toutes (gyrus denté, substance noire, noyau caudé, cortex primaire et insula). L'administration chronique de BMAA augmente également la probabilité de développer des dépôts amyloïdes diffus et épars. La présence de BMAA liée aux protéines est détectable dans le cerveau, le sang et le liquide céphalo-rachidien<sup>\*</sup> (LCR) de tous les singes traités, à des concentrations semblables à celles retrouvées chez les patients souffrant de SLA/PDC. Globalement, ce protocole d'administration de BMAA provoque de manière

dose-dépendante chez les singes vervets des inclusions protéiques caractéristiques du syndrome SLA/PDC dans certaines zones cérébrales. Le co-traitement avec la L-sérine réduit la densité des DNF mais il ne modifie pas la quantité de BMAA liée aux protéines dans le cerveau des singes. Cette étude indique qu'une exposition chronique à la BMAA peut provoquer ou favoriser l'apparition de stigmates caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives et que la co-administration de L-sérine limiterait sa toxicité.

### Commentaire

Afin d'étudier la neurotoxicité du BMAA, les auteurs utilisent une espèce de primates, le singe vervet, susceptible de développer avec l'âge des inclusions protéiques cérébrales semblables à celles retrouvées chez les patients atteints de MA. Ils utilisent un mode d'administration chronique par voie alimentaire, permettant de reproduire assez fidèlement le régime des Chamorros de l'île de Guam. Ceci se révèle assez pertinent puisque les taux de BMAA détectés dans le cerveau des singes à l'issue du protocole sont similaires à ceux retrouvés chez les patients atteints de SLA/PDC (12). De manière intéressante, le traitement suffit à provoquer dans le cerveau de tous les singes des DNF dans certaines zones cérébrales et d'augmenter la probabilité de développer des dépôts amyloïdes, indiquant que l'administration chronique de BMAA causerait des stigmates semblables à ceux caractéristiques des stades précoces de la MA. La mort neuronale, l'activation astrocytaire\* et microgliale\* n'a pas été étudiée. Il est regrettable que les animaux n'aient pas été examinés à des temps plus tardifs, ou qu'un régime n'ait pas été administré plus longtemps afin d'étudier l'apparition d'éventuelles anomalies comportementales. De même, il est intrigant que le co-traitement à la L-sérine ne permette pas de diminuer la dose de BMAA liée aux protéines détectée dans le cerveau. Enfin, d'un point de vue fondamental, il est intéressant de noter que l'administration de BMAA provoque de manière préférentielle des DNF et seulement quelques dépôts amyloïdes, ce qui supporte l'hypothèse selon laquelle la phosphorylation anormale de Tau pourrait précéder et/ou être à l'origine des dépôts amyloïdes dans les cerveaux de patients atteints de MA.

### Détection systématique de BMAA ( $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine) et DAB (acide 2,4-diaminobutyrique) dans les mollusques collectés dans les aires de production de fruits de mer sur le littoral français

Réveillon D, Séchet V, Hess P, Amzil Z. Systematic detection of BMAA ( $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine) and DAB (2,4-diaminobutyric acid) in mollusks collected in shellfish production areas along the French coasts. *Toxicon* 2016; 210:35-46.

### Résumé

A ce jour, la présence de BMAA et de ses isomères a été détectée en quantités très variables dans différents organismes aquatiques dont des micro-algues, des plantes, des mollusques, des crustacés et des poissons, dans différents écosystèmes à travers le monde, dont l'étang de Thau en France (13-15). Ici, les auteurs recherchent, grâce à une méthode hautement spécifique et sélective de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse (HILIC-MS/MS)\*, la présence de BMAA et de ses isomères\* dans des mollusques collectés régulièrement durant l'année 2013, dans neuf zones de production ostréicole et mytilicole du littoral français. La BMAA et le DAB sont présents dans les glandes digestives de toutes les moules et huîtres de toutes les zones géographiques testées, en quantités comparables à celles retrouvées ailleurs dans le monde. Les auteurs mentionnent que la contamination des mollusques par la BMAA pourrait provenir de l'accumulation par ingestion de phytoplancton\* contaminé. Cependant, aucune corrélation entre l'abondance du phytoplancton et le niveau de BMAA et de ses isomères n'est observable. Globalement, cette étude indique que le BMAA et ses isomères sont détectables dans toutes les zones de production de fruits de mer du littoral français et que leur présence n'est pas restreinte à la zone de forte incidence de SLA qu'est l'étang de Thau.

### Commentaire

La connaissance de la présence, de la concentration et de la variabilité de la BMAA et de ses isomères dans les fruits de mer est essentielle pour estimer les risques pour les humains liés à l'exposition par voie alimentaire. Ici les auteurs révèlent, grâce à une méthode de dosage précise, que la BMAA et ses dérivés sont détectables dans tous les mollusques examinés, quelle que soit la zone géographique de provenance, indépendamment de la saison et de l'abondance du phytoplancton producteur. En comparaison avec leur première étude sur les mollusques de l'étang de Thau (15), les auteurs n'ont ici pas cherché à corréler la présence de ces neurotoxines avec des zones d'incidence de SLA aux alentours des zones de production. Cette étude informative devra être complétée afin de comprendre l'origine, l'accumulation et la métabolisation du BMAA et de ses isomères dans les mollusques.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles sélectionnés traitent de deux aspects différents de la problématique liée à la toxine environnementale BMAA. Le premier article démontre qu'une exposition chronique à la BMAA par voie alimentaire suffit à provoquer chez les singes vervets des lésions cérébrales caractéristiques des phases précoces de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. La seconde étude rapporte la présence constante de BMAA et de ses isomères dans les mollusques issus de différentes zones de production de fruits de mer du littoral français. Globalement, ces études complémentaires confirment la toxicité pour le cerveau d'une exposition chronique à la BMAA et suggèrent que la consommation de fruits de mer est une source possible de contamination alimentaire pour l'Homme. De ce fait, une attention toute particulière doit être portée quant au taux limite acceptable de BMAA détectable dans ces animaux.

## GENERAL CONCLUSION

*The articles studied two aspects of the problems related to the environmental neurotoxin called BMAA. The first article demonstrated that dietary chronic exposure to BMAA is sufficient to cause in vervet monkeys brain lesions characteristic of early steps of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. The second study reported the constant presence of BMAA and its isomers in shellfish from different areas of seafood production along the French coast. Overall, these complementary studies firstly confirm the toxicity for brain of a chronic exposure to BMAA and also suggest that seafood consumption is a possible source of food contamination for human beings.*

## Lexique

**Acide aminé non protéique** (ou non protéinogène) : acide aminé qui n'intervient pas dans la séquence des protéines ou qui peut être présent dans les protéines à la suite de modifications post-traductionnelles.

**Astrocytes** : Cellules gliales du système nerveux central. Ils assurent un rôle de soutien et de structure, ont un rôle de capture des neurotransmetteurs au niveau des synapses et participent à la barrière hémato-encéphalique. Ils ont aussi un rôle de transport de molécules et d'approvisionnement des neurones en lactate.

**Barrière hémato-encéphalique** : Barrière anatomique qui filtre et contrôle le passage des substances sanguines et les empêche de passer librement du sang vers le liquide céphalo-rachidien.

**Cyanobactéries** : Organismes sans noyau du plancton, de taille inférieure à 2µm, également appelés algues bleues-vertes.

**Diatomées** : Organismes microscopiques unicellulaires du phytoplancton, vivant en eaux douces et en eaux salées.

**Dégénérescences neurofibrillaires** : Lésions intraneuronales causées par le détachement des microtubules des protéines Tau qui s'associent en paire de filaments hélicoïdaux et forment des neurofibrilles.

**Excitotoxicité** : Phénomène pathologique de neurotoxicité due à l'hyperactivation neuronale causée par des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate.

**Glutamate** : Principal neurotransmetteur excitateur. Les perturbations de sa transmission sont impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives.

**HILIC-MS/MS** (pour Hydrophilic interaction liquid chromatography-Mass spectrometry) : Méthode de chimie analytique qui permet l'identification et le dosage des différents composés d'un mélange, utilisée principalement pour séparer les composés polaires et hydrophiles. Couplée à la spectrométrie de masse, la technique permet d'identifier les constituants moléculaires en fonction de leur masse

**Hyperphosphorylation** : Phénomène qui survient lorsque tous les sites de phosphorylation présents sur une molécule sont saturés.

**Isomère** : Qualifie des molécules ayant la même formule structurale brute mais des structures moléculaires développées différentes. Le DAB est un isomère du BMAA.

**Liquide céphalo-rachidien (LCR)** : Liquide du système nerveux central, situé dans les méninges et les ventricules du cerveau.

**Microglie** : Autres cellules gliales du système nerveux central. Petites et fortement ramifiées, elles sont très mobiles et patrouillent en permanence avec leurs prolongements cellulaires le parenchyme cérébral. Fonctionnellement proches des macrophages périphériques, elles ont pour rôle d'assurer l'immunité du système nerveux et jouent également un rôle important dans la maturation des synapses. En réaction avec des changements dans leur environnement, les cellules microgliales peuvent adopter différents phénotypes d'activation et devenir des médiateurs de l'inflammation en sécrétant différentes cytokines et chimiokines.

**Neurotoxine** : Substance toxique pour les neurones.

**Peptide amyloïde** : Peptide de 38 à 42 acides aminés produit notamment dans le cerveau, dont certaines formes sont toxiques et dont l'agrégation sous forme de plaques amyloïdes ou plaques séniles est caractéristique des lésions cérébrales observées dans les cerveaux atteints de maladie d'Alzheimer.

**Phytoplancton** : Organismes du plancton mesurant entre 0,2 et 2µm.

## Publications de référence

**1 Spencer PS, Nunn PB, Hugon J et al.** Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;**237**:517-22.

**3 Bradley WG, Cox PA.** Beyond Guam: cyanobacteria, BMAA and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;**10**Suppl 2:5-6.

**4 de Munck E, Munoz-Saez E, Miguel BG et al.** beta-N-methylamino-l-alanine causes neurological and pathological phenotypes mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): the first step towards an experimental model for sporadic ALS. *Environ ToxicolPharmacol* 2013;**36**:243-55.

**5 Buee-Scherrer V, Buee L, Hof PR et al.** Neurofibrillary degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam. Immunohistochemical characterization of tau proteins. *Am J Pathol* 1995;**146**:924-32.

**6 Arif M, Kazim SF, Grundke-Iqbal I et al.** Tau pathology involves protein phosphatase 2A in Parkinsonism-dementia of Guam. *Proc Natl AcadSci U S A* 2014;**111**:1144-9.

**7 Dunlop RA, Cox PA, Banack SA et al.** The Non-Protein Amino Acid BMAA Is Misincorporated into Human Proteins in Place of L-Serine Causing Protein Misfolding and Aggregation. *PLoS One* 2013;**8**:e75376.

**8 Bell EA.** The discovery of BMAA, and examples of biomagnification and protein incorporation involving other non-protein amino acids. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;**10**Suppl 2:21-5.

**9 Murch SJ, Cox PA, Banack SA.** A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc Natl AcadSci U S A* 2004;**101**:12228-31.

**10 Cucchiaroni ML, Viscomi MT, Bernardi G et al.** Metabotropic glutamate receptor 1 mediates the electrophysiological and toxic actions of the cycad derivative beta-N-Methylamino-L-alanine on substantia nigra pars compacta DAergic neurons. *J Neurosci* 2010;**30**:5176-88.

**11 Heuer E, Rosen RF, Cintron A et al.** Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *CurrPharm Des* 2012;**18**:1159-69.

**12 Murch SJ, Cox PA, Banack SA et al.** Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *ActaNeurolScand* 2004;**110**:267-9.

**13 Faassen EJ.** Presence of the neurotoxin BMAA in aquatic ecosystems: what do we really know? *Toxins (Basel)* 2014;**6**:1109-38.

**14 Jiang L, Eriksson J, Lage S et al.** Diatoms: a novel source for the neurotoxin BMAA in aquatic environments. *PLoS One* 2014;**9**:e84578.

**15 Masseret E, Banack S, Boumediene F et al.** Dietary BMAA exposure in an amyotrophic lateral sclerosis cluster from southern France. *PLoS One* 2013;**8**:e83406.

## Autres publications identifiées

**Main BJ, Dunlop RA, Rodgers KJ.** The use of l-serine to prevent beta-methylamino-l-alanine (BMAA)-induced proteotoxic stress *in vitro*. *Toxicon* 2016; **109**:7-12.

*Ici, les auteurs montrent que le BMAA provoque sur une lignée cellulaire neuronale un stress du réticulum endoplasmique qui peut être prévenu par la co-incubation avec de la L-sérine, suggérant ainsi que l'incorporation du BMAA dans les protéines néo-synthétisées pourrait être impliquée dans la toxicité cellulaire observée. Ce phénomène serait à l'origine du mauvais repliement et de l'agrégation protéique.*

**Rosen J, Westerberg E, Schmiedt S, et al.** BMAA detected as neither free nor protein bound amino acid in blue mussels. *Toxicon* 2016; **109**:45-50.

*Ici, les auteurs extraient la toxine BMAA à partir de moules bleues des côtes ouest de Suède et la détectent grâce à une méthode de HILIC-UHPLC-MS/MS (Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography, Ultra-High Performance Liquid Chromatography, tandem Mass Spectrometry).*

*De manière intéressante, le BMAA détecté a été formé ou libéré à partir de la fraction de faible poids moléculaire, et n'est ni sous forme d'acide aminé libre, ni lié aux protéines.*

**Lage S, Burian A, Rasmussen U, et al.** BMAA extraction of cyanobacteria samples: which method to choose? *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; **23**:338-50.

*Cette étude compare l'efficacité de trois méthodes d'extraction utilisées régulièrement pour extraire le BMAA à partir d'échantillons de cyanobactéries. Les résultats obtenus permettent de mieux comprendre les raisons éventuelles des grands écarts de concentration de BMAA décrits dans la littérature.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.