

53

Études chez les poissons

De très nombreuses études ont été consacrées à la détection des PFC dans l'environnement. Une revue générale récente est disponible (Suja et coll., 2009). Il est intéressant d'avoir une idée globale de la quantité de PFC présents dans l'environnement aquatique de façon à relier les effets observés sur les organismes modèles aux quantités détectées. Il faut cependant noter que les organismes où l'on détecte les PFC sont souvent bien différents de ceux dans lesquels on étudie leurs effets. Cette différence dans l'échantillonnage taxonomique sera certainement à prendre en compte. Les PFC sont présents dans les eaux de surface européennes à des concentrations de 1,371 à 32 ng/l (Loos et coll., 2009) et dans les océans à des concentrations de 8,6 à 73 pg/l (PFOS) et 52 à 439 pg/l (PFOA) (Yamashita et coll., 2008) ; on s'attend donc à une contamination des organismes aquatiques. Dans l'étude de Fernandez-Sanjuan et coll. (2010), des niveaux de 0,23 à 144 ng/g de poids humide (gww) de PFOS et des niveaux de 0,14 à 4,3 ng/gww de PFOA ont été détectés dans différentes espèces de poissons téléostéens, de crustacés et de larves d'insectes. Aucun des mollusques bivalves étudiés n'a montré de contamination, ce qui est étonnant au regard du comportement filtreur de ces animaux.

D'autres études confirment ces données. Ainsi, chez l'esturgeon (*Acipenser sinensis*) d'élevage, des PFC ont été détectés à des niveaux de 35,1 ng/gww (Peng et coll., 2010). Une accumulation a été notée dans le foie, ce qui est intéressant au regard du mode d'action présumé de ces molécules, via PPAR α . Ces composés sont présents chez des espèces de consommation courante comme le thon qui pourtant vit en mer loin des zones polluées, ce qui en fait un excellent indicateur de la pollution par ces molécules. Ainsi, Hart et coll. (2008) ont détecté de façon quasi systématique le PFOS et l'acide perfluoroundécanoïque (PFUnDA) dans le foie du thon skipjack (*Katsuwonus pelamis*) à des niveaux allant jusqu'à 58,9 ng/gww (PFOS) et 31,6 g/gww (PFUnDA). Dans cette étude, le PFOA est beaucoup plus rarement trouvé alors que dans d'autres études portant sur les organismes marins il est détecté à de plus grandes quantités que le PFOS (Kannan et coll., 2002). Chez des poissons de pêche sportive (*Micropterus dolomieu*) de l'État de New York, des niveaux de 315 ng/gww de PFOS ont été relevés (Sinclair et coll., 2006). Des niveaux encore plus élevés ont été observés dans trois espèces de poissons téléostéens (poisson rouge, *Carassius auratus* ; carpe commune, *Cyprinus carpio* ; anguille, *Anguilla anguilla*) dans des rivières de Belgique (Hoff et coll.,

2005). Ainsi, dans le foie, le PFOS est présent de 250 à 9 031 ng/gww, c'est-à-dire aux plus hauts niveaux détectés à ce jour.

Données de toxicité

Des approches de toxicité classiques ont été menées dans différentes espèces. Ainsi chez le medaka, Ji et coll. (2008) ont montré que le PFOS était environ 10 fois plus toxique que le PFOA et ont mis en évidence un effet de ces molécules sur la génération F1 non exposée, de parents F0 exposés. À des concentrations de 2 mg/l, le PFOS induit des malformations d'embryons de zebrafish (courbure de l'épine dorsale, vessie natatoire non gonflée, battements cardiaques diminués, faibles mouvements) avec une dose létale LC50 de 2,2 mg/l (Shi et coll., 2008 ; Huang et coll., 2010). Des signes de mort cellulaire ont été détectés à divers endroits dans l'embryon. Ces effets ont été reliés à des inductions et répressions de divers gènes importants au cours du développement et ont été étudiés sous l'angle d'une perturbation de la signalisation thyroïdienne.

Études chez les mâles

Chez le medaka, l'effet de deux fluorotélomères (6 :2 FTOH et 8 :2 FTOH) et du NFDH sur la production de vitellogénine par les mâles a été étudié (Ishibashi et coll., 2008). Cet effet est observé à des doses de 1 µg/M et a été relié à une action de ces molécules via ERα. Les effets de PFOS et PFOA n'ont pas été reportés dans cette étude. Cependant, dans un modèle d'hépatocytes de tilapia (*Oreochromis niloticus*) en culture, une induction de la vitellogénine par PFOS et PFOA, mais aussi par 6 :2FTOH a bien été observée à des doses de 10 à 30 µM (Liu et coll., 2007b). Ces effets sont bloqués par le tamoxifène, ce qui suggère qu'ils sont médiés par les récepteurs des œstrogènes. D'autres fluorotélomères (4 :2 FTOH et 8 :2 FTOH) sont inactifs dans ce test. Le 6 :2FTOH est capable d'activer la production de la vitellogénine et l'expression de ERα chez des zebrafish mâles traités à des doses de 0,3 à 3 mg/l. Une modification concomitante des hormones stéroïdiennes (augmentation de testostérone) et de l'expression de leurs enzymes de synthèse (CYP17 augmentée, CYP19 diminuée) a été observée (Liu et coll., 2009a). Des effets très similaires ont été décrits chez d'autres espèces comme le vairon (Ankley et coll., 2005). Chez un modèle de poisson ovovivipare, *Xiphophorus helleri*, une induction de la vitellogénine à 2,5 mg/l de PFOS a été observée après des traitements de 3 à 4 semaines, mais cette induction a été précédée par une baisse de la vitellogénine pendant les deux premières semaines de traitement (Han et Fang, 2010). Cet effet sur la vitellogénine est notée également chez la carpe après traitement au PFOA (500 µg/l) mais pas au PFOS (Kim et coll.,

2010). Chez un autre cypriniforme, le vairon rare (*Gobiocypris rarus*), une augmentation de la vitellogénine et de l'expression de ERb a été rapportée après traitement au PFOA (3-10 mg/l) de mâles adultes (Wei et coll., 2007). C'est la seule espèce pour laquelle des signes d'ovotestis ont également été observés, ce qui suggère clairement une activité œstrogénique.

Études chez les femelles

Une étude sur les effets chroniques de PFOS (10 à 250 µg/l) a montré une diminution de la croissance de la gonade chez la femelle et une altération du développement des embryons pondus par ces femelles traitées (Du et coll., 2009). Un effet de 6 : 2 FTOH sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, avec une diminution du rapport T/E2, a été observé chez des femelles de zebrafish traitées à des doses de 0,3 à 3 mg/l (Liu et coll., 2009a). Des femelles de porte-épée (*Xiphophorus helleri*) traitées au PFOS à 2,5 mg/l montrent une augmentation de l'index gonadosomatique et une létalité augmentée de leur descendance (Han et Fang, 2010). Il a été montré chez le vairon (*Pimephales promelas*), que PFOS produit des altérations histologiques des ovaires chez les femelles traitées (Ankley et coll., 2005).

Effets métaboliques dans le foie

In vivo et *in vitro* les PFC, et notamment PFOS et PFOA, ont des effets métaboliques sur le foie. Dans plusieurs espèces (la truite *Oncorhynchus mykiss*, le vairon *Pimephales promelas* ou des espèces plus rarement testées comme *Catostomus commersoni*, *Notropis hudsonius* ou *Semotilus atromaculatus*), un effet inducteur de l'activité de l'acyl-CoA oxydase a été montré, les effets sur la vitellogénine étant moins largement observés (Oakes et coll., 2005). Ces effets hépatiques ont été retrouvés dans des espèces de consommation courante comme la plie (*Pleuronectes platessa*) ou le tacaud (*Trisopterus luscus*) où le PFOS induit une nécrose cellulaire associée à une augmentation de deux aminotransférases (Hoff et coll., 2003a). Cet effet de PFOS a été reproduit chez la carpe après des traitements à 864 ng/g (Hoff et coll., 2003b). Cependant, cette étude ne montre pas d'effet sur la prolifération des peroxy-somes. Ceci a été confirmé chez la truite où le PFOA induit pourtant une carcinogenèse hépatique à 50 mg/kg/j (Tilton et coll., 2008). Le lien entre la prolifération des peroxy-somes et l'activation de PPARα n'est pas encore très clair chez les poissons téléostéens. Une étude récente sur le medaka a montré que le PFOA induisait une augmentation de l'activité de l'acyl-CoA oxydase peroxy-somale et de la catalase ainsi qu'une augmentation de l'expression de PPARα (Yang, 2010). Des effets sur l'expression des cytokines inflammatoires (IL6, IL1β, TNFα) ont également été observés.

Au niveau cellulaire, les effets de PFOS et PFOA ont été étudiés sur un modèle d'hépatocytes primaire de tilapia (Liu et coll., 2007a et 2007b). Ces études ont montré que ces composés entraînent un stress oxydatif et de l'apoptose, avec une implication des caspases, à des concentrations de 5 à 30 mg/l ; aucun effet n'étant observé à 1 mg/l (Liu et coll., 2007a). Une induction de vitellogénine a également été notée (Liu et coll., 2007b). Une étude similaire, menée sur des hépatocytes isolés de saumon (*Salmo salar*), a mis en évidence une induction par des concentrations de PFOS de 6 à 25 mg/l de gènes impliqués dans le stress cellulaire (HSP70, glutathion peroxydase) mais aussi dans le métabolisme des xénobiotiques (CYP1A, CYP3A, glutathion-S-transferase et UDP-glucuronosoyl-transférase). Une induction des PPAR (α , β et γ) et de l'acylCoA oxydase a également été mise en évidence (Vatland et coll., 2008). Une forte induction hépatique de PPAR γ mais non α a été observée après traitement de *Gobiocypris rarus* par des doses de PFOA de 3 mg/l, une diminution aux plus fortes doses (30 mg/l) étant rapportée (Liu et coll., 2009b). Toujours chez *Gobiocypris*, une régulation de l'expression des apolipoprotéines (diminution de ApoA1, ApoA-IV, ApoCII, ApoM et ApoC1 ; augmentation de ApoE) a été observée à des doses de PFOA de 10 mg/l. Contrairement à l'étude précédente, on note une augmentation de l'expression de PPAR α chez ces poissons à 10 mg/l et comme dans l'étude précédente une augmentation forte de PPAR γ : PPAR γ semble donc être une cible plus importante de PFOA dans le foie que PPAR α chez cette espèce (Fang et coll., 2010). Des effets très similaires ont été décrits après des traitements de mulets (*Chelon labrosus*) juvéniles par du PFOS à 0,46 ppm (Bilbao et coll., 2010). Un lien avec le stress cellulaire et notamment la production de radicaux libres (ROS) a également été mis en évidence chez l'embryon entier de zebrafish après traitement au PFOS à des doses de 100 à 200 μ g/l (Shi et Zhou, 2010). Parallèlement, une étude de toxicité chronique de PFOS (10 à 250 μ g/l) de la même équipe a montré toute une gamme d'effets histologiques, notamment l'accumulation de gouttelettes lipidiques pouvant être reliés à une hépatotoxicité (Du et coll., 2009). Une augmentation du rapport hépatosomatique et des anomalies histologiques ont été également observées après un traitement par PFOS (2,5 mg/l) d'un poisson ovovivipare *Xiphophorus helleri* (Han et Fang, 2010).

Approche génomique chez les poissons téléostéens

Différentes études de génomique décrivant les effets des PFC (PFOA et PFOS) ont été publiées, que ce soit au niveau ARN (*microarrays*) ou protéines (protéomique). Ces études ont été menées sur la truite arc-en-ciel, sur le zebrafish, sur la carpe et sur le vairon rare, *Gobiocypris rarus*, seule espèce pour laquelle à la fois des données de protéomique et de *microarrays* sont disponibles.

Chez la truite, les effets transcriptionnels de PFOA ont été étudiés après un traitement à 50 mg/kg/j qui induit une carcinogenèse hépatique (Tilton et coll., 2008). Cette formation de tumeurs est indépendante de la prolifération des peroxysomes car aucune activité liée à la β -oxydation peroxysomale ou à la catalase n'a été observée dans la signature transcriptionnelle induite par PFOA. À l'opposé, le traitement par le PFOA, comme un traitement au DHEA réalisé en parallèle induit une signature très comparable à celle obtenue par E2, ce qui suggère que c'est cette voie de signalisation qui est induite. Dans cette même étude, les gènes induits par le clofibrate, un agoniste de PPAR α chez les mammifères, sont fortement différents de ceux régulés par le PFOA. Outre les vitellogénines, de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, le transport des protéines, l'immunité et le métabolisme sont régulés par le PFOA et par E2. Une étude assez similaire menée après exposition au PFOS (0,1, 0,5, 1 mg/l) chez la carpe a montré dans le foie la régulation de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, la reproduction et la réponse au stress. Cependant, aucune comparaison avec les effets d'autres molécules (par ex. les œstrogènes) n'a été entreprise dans cette étude.

Chez le zebrafish, une étude de protéomique a suivi les effets induits par le PFOS à 0,5 mg/l sur des embryons après 192 heures de traitement après fécondation (Shi et coll., 2009). Les résultats révèlent que 69 protéines sont différenciellement exprimées par rapport aux témoins et 18 protéines ont pu être identifiées. Ces protéines sont impliquées dans le métabolisme énergétique, la détoxification, le transport des lipides et le métabolisme des stéroïdes. Aucune comparaison avec les effets des œstrogènes ou d'agonistes des PPAR n'a été réalisée.

Chez *Gobiocypris rarus*, trois études génomiques ont été réalisées (Wei et coll., 2008a, 2008b, 2009) et toutes étudient les effets de PFOA au niveau hépatique. Après un traitement à 10 mg/l pendant 28 jours, la première étude (Wei et coll., 2008a) différencie les signatures transcriptomiques observées dans les deux sexes : respectivement 124 et 171 gènes sont modulés par le PFOA chez les mâles et les femelles et seuls 43 gènes sont en commun. Ceci suggère qu'il faudrait systématiquement distinguer les effets des PFC selon le sexe. Comme dans les études précédentes, des classes de gènes très diverses, impliquées dans le métabolisme et le transport des lipides, l'action des hormones, la réponse immune et la fonction des mitochondries sont modulées par le PFOA. Des gènes de la biosynthèse des acides gras sont inhibés alors que ceux impliqués dans le trafic intracellulaire du cholestérol voient leur expression augmentée. Les gènes impliqués dans la β -oxydation des acides gras ne sont altérés que chez les femelles. Parallèlement, on observe une inhibition de gènes impliqués dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (dédiodes de type II) et une induction de gènes de réponse aux œstrogènes (vitellogénine 3). Ces données montrent bien que le PFOA altère les équilibres hormonaux à de nombreux niveaux. L'étude de protéomique réalisée par les mêmes auteurs confirme largement les conclusions de ces travaux de

transcriptomique (Wei et coll., 2008b). Une étude de transcriptomique sur des hépatocytes en culture a comparé les effets de différents PFC parmi lesquels le PFOS, le PFOA et le 8 :2 TFOH, les effets de différents mélanges de composés ont également été étudiés (Wei et coll., 2009). De façon intéressante, ces composés régulent une série de gènes identiques (11 augmentés, 7 inhibés) bien que le 8 :2 TFOH produise une signature assez différente de celle des autres PFC. Parmi ces gènes systématiquement retrouvés, on note CYP3A, la *thioredoxine interacting protein*, et la L-FABP. Comme précédemment, des gènes impliqués dans le métabolisme et le transport des acides gras, le métabolisme des xénobiotiques, la réponse immunitaire et le stress oxydatif voient leur expression modifiée. Dans les mélanges, on observe souvent des gènes qui ne sont régulés par aucun des PFC utilisés seuls, ce qui suggère que plusieurs molécules ensemble ont des actions spécifiques.

En conclusion, de nombreuses études confirment que les PFC (PFOS, PFOA) sont détectés dans les eaux de surface européennes et dans les océans, ce qui sous-tend une contamination des organismes aquatiques. Chez les poissons mâles, les PFC induisent la production de vitellogénine, effet médié par les récepteurs des œstrogènes. Des altérations histologiques des ovaires ont été observées chez les femelles exposées.

Différentes études de génomique décrivant les effets des PFC (PFOA et PFOS) ont été publiées. Des signatures transcriptomiques différentes sont observées pour les deux sexes. Les gènes modulés par le PFOA sont de classes très diverses (métabolisme et transport des lipides, action des hormones, réponse immune et fonction des mitochondries). L'effet des mélanges sur les gènes est souvent différent de celui obtenu avec chacun des composants isolés.

BIBLIOGRAPHIE

ANKLEY GT, KUEHL DW, KAHL MD, JENSEN KM, LINNUM A, et coll. Reproductive and developmental toxicity and bioconcentration of perfluorooctanesulfonate in a partial life-cycle test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem* 2005, **24** : 2316-2324

BILBAO E, RAINGEARD D, DE CERIO OD, ORTIZ-ZARRAGOITIA M, RUIZ P, et coll. Effects of exposure to Prestige-like heavy fuel oil and to perfluorooctane sulfonate on conventional biomarkers and target gene transcription in the thicklip grey mullet *Chelon labrosus*. *Aquat Toxicol* 2010, **98** : 282-296

DU Y, SHI X, LIU C, YU K, ZHOU B. Chronic effects of water-borne PFOS exposure on growth, survival and hepatotoxicity in zebrafish: a partial life-cycle test. *Chemosphere* 2009, **74** : 723-729

FANG X, WEI Y, LIU Y, WANG J, DAI J. The identification of apolipoprotein genes in rare minnow (*Gobiocypris rarus*) and their expression following perfluorooctanoic acid exposure. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2010, **151** : 152-159

FERNÁNDEZ-SANJUAN M, MEYER J, DAMÁSIO J, FARIA M, BARATA C, LACORTE S. Screening of perfluorinated chemicals (PFC) in various aquatic organisms. *Anal Bioanal Chem* 2010, **398** : 1447-1456

HAN J, FANG Z. Estrogenic effects, reproductive impairment and developmental toxicity in ovoviparous swordtail fish (*Xiphophorus helleri*) exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Aquat Toxicol* 2010, **99** : 281-290

HART K, KANNAN K, TAO L, TAKAHASHI S, TANABE S. Skipjack tuna as a bioindicator of contamination by perfluorinated compounds in the oceans. *Science of the Total Environment* 2008, **403** : 215-221

HOFF PT, VAN DE VIJVER K, VAN DONGEN W, ESMANS EL, BLUST R, DE COEN WM. Perfluorooctane sulfonic acid in bib (*Trisopterus luscus*) and plaice (*Pleuronectes platessa*) from the Western Scheldt and the Belgian North Sea: distribution and biochemical effects. *Environ Toxicol Chem* 2003a, **22** : 608-614

HOFF PT, VAN DONGEN W, ESMANS EL, BLUST R, DE COEN WM. Evaluation of the toxicological effects of perfluorooctane sulfonic acid in the common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquat Toxicol* 2003b, **62** : 349-359

HOFF PT, VAN CAMPENHOUT K, VAN DE VIJVER K, COVACI A, BERVOETS L, et coll. Perfluorooctane sulfonic acid and organohalogen pollutants in liver of three freshwater fish species in Flanders (Belgium) : relationships with biochemical and organismal effects. *Environ Pollut* 2005, **137** : 324-333

HUANG H, HUANG C, WANG L, YE X, BAI C, et coll. Toxicity, uptake kinetics and behavior assessment in zebrafish embryos following exposure to perfluorooctanesulfonic acid (PFOS). *Aquat Toxicol* 2010, **98** : 139-147

ISHIBASHI H, YAMAUCHI R, MATSUOKA M, KIM JW, HIRANO M, et coll. Fluorotelomer alcohols induce hepatic vitellogenin through activation of the estrogen receptor in male medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 2008, **71** : 1853-1859

JI K, KIM Y, OH S, AHN B, JO H, CHOI K. Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid on freshwater macroinvertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) and fish (*Oryzias latipes*). *Environ Toxicol Chem* 2008, **27** : 2159-2168

KANNAN K, CORSOLINI S, FALANDYSZ J, OEHME G, FOCARDI S, GIESY JP. Perfluorooctanesulfonate and related fluorinated hydrocarbons in marine mammals, fishes, and birds from coasts of the Baltic and the Mediterranean Seas. *Environmental Science and Technology* 2002, **36** : 3210-3216

KIM WK, LEE SK, JUNG J. Integrated assessment of biomarker responses in common carp (*Cyprinus carpio*) exposed to perfluorinated organic compounds. *J Hazard Mater* 2010, **180** : 395-400

LIU C, YU K, SHI X, WANG J, LAM PK, WU RS, ZHOU B. Induction of oxidative stress and apoptosis by PFOS and PFOA in primary cultured hepatocytes of freshwater tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquat Toxicol* 2007a, **82** : 135-143

LIU C, DU Y, ZHOU B. Evaluation of estrogenic activities and mechanism of action of perfluorinated chemicals determined by vitellogenin induction in primary cultured tilapia hepatocytes. *Aquat Toxicol* 2007b, **85** : 267-277

LIU Y, WANG J, WEI Y, ZHANG H, LIU Y, DAI J. Molecular characterization of cytochrome P450 1A and 3A and the effects of perfluorooctanoic acid on their mRNA levels in rare minnow (*Gobiocypris rarus*) gills. *Aquat Toxicol* 2008, **88** : 183-190

LIU C, YU L, DENG J, LAM PK, WU RS, ZHOU B. Waterborne exposure to fluorotelomer alcohol 6:2 FTOH alters plasma sex hormone and gene transcription in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis of zebrafish. *Aquat Toxicol* 2009a, **93** : 131-137

LIU Y, WANG J, LIU Y, ZHANG H, XU M, DAI J. Expression of a novel cytochrome P450 4T gene in rare minnow (*Gobiocypris rarus*) following perfluorooctanoic acid exposure. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2009b, **150** : 57-64

LOOS R, GAWLIK BM, LOCORO G, RIMAVICIUTE E, CONTINI S, BIDOGLIO G. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environ Pollut* 2009, **157** : 561-568

OAKES KD, SIBLEY PK, MARTIN JW, MACLEAN DD, SOLOMON KR, et coll. Short-term exposures of fish to perfluorooctane sulfonate: acute effects on fatty acyl-coa oxidase activity, oxidative stress, and circulating sex steroids. *Environ Toxicol Chem* 2005, **24** : 1172-1181

PENG H, WEI Q, WAN Y, GIESY JP, LI L, HU J. Tissue distribution and maternal transfer of poly- and perfluorinated compounds in Chinese sturgeon (*Acipenser sinensis*): implications for reproductive risk. *Environ Sci Technol* 2010, **44** : 1868-1874

SHI X, ZHOU B. The role of Nrf2 and MAPK pathways in PFOS-induced oxidative stress in zebrafish embryos. *Toxicol Sci* 2010, **115** : 391-400

SHI X, DU Y, LAM PKS, WU RSS, ZHOU B. Developmental toxicity and alteration of gene expression in zebrafish embryos exposed to PFOS. *Tox Applied Pharmacol* 2008, **230** : 23-32

SHI X, YEUNG LW, LAM PK, WU RS, ZHOU B. Protein profiles in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2009, **110** : 334-340

SINCLAIR E, MAYACK DT, ROBLEE K, YAMASHITA N, KANNAN K. Occurrence of perfluoroalkyl surfactants in water, fish, and birds from New York State. *Arch Environ Contam Toxicol* 2006, **50** : 398-410.

SUJA F, PRAMANIK BK, ZAIN SM. Contamination, bioaccumulation and toxic effects of perfluorinated chemicals (PFC) in the water environment: a review paper. *Water Sci Technol* 2009, **60** : 1533-1544

TILTON SC, ORNER GA, BENNINGHOFF AD, CARPENTER HM, HENDRICKS JD, et coll. Genomic profiling reveals an alternate mechanism for hepatic tumor promotion by perfluorooctanoic acid in rainbow trout. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1047-1055

VATLAND KRØVEL A, SØFTELAND L, TORSTENSEN B, OLSVIK PA. Transcriptional effects of PFOS in isolated hepatocytes from Atlantic salmon *Salmo salar* L. *Comp Biochem Physiol C* 2008, **148** : 14-22

WEI Y, DAI J, LIU M, WANG J, XU M, et coll. Estrogen-like properties of perfluorooctanoic acid as revealed by expressing hepatic estrogen-responsive genes in rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Environ Toxicol Chem* 2007, **26** : 2440-2447

WEI Y, LIU Y, WANG J, TAO Y, DAI J. Toxicogenomic analysis of the hepatic effects of perfluorooctanoic acid on rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Toxicol Appl Pharmacol* 2008a, **226** : 285-297

WEI Y, CHAN LL, WANG D, ZHANG H, WANG J, DAI J. Proteomic analysis of hepatic protein profiles in rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to perfluorooctanoic acid. *J Proteome Res* 2008b, **7** : 1729-1739

WEI Y, SHI X, ZHANG H, WANG J, ZHOU B, DAI J. Combined effects of polyfluorinated and perfluorinated compounds on primary cultured hepatocytes from rare minnow (*Gobiocypris rarus*) using toxicogenomic analysis. *Aquat Toxicol* 2009, **95** : 27-36

YAMASHITA N, KANNAN K, TANIYASU S, PETRICK G, WEI S, et coll. Perfluorinated acids as novel chemical tracers of global circulation of ocean waters. *Chemosphere* 2008, **70** : 1247-1255

YANG JH. Perfluorooctanoic acid induces peroxisomal fatty acid oxidation and cytokine expression in the liver of male Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 2010, **81** : 548-552