



# PNRPE

PROGRAMME  
NATIONAL  
DE RECHERCHE  
SUR LES  
PERTURBATEURS  
ENDOCRINIENS



Ministère  
de l'Écologie,  
de l'Énergie,  
du Développement  
durable  
et de la Mer



**Modulateurs environnementaux de l'activité de  
l'hétérodimère RXR $\alpha$  - PPAR $\gamma$ .  
Etude de leur mécanisme d'action en lien avec les effets  
endocrines, de leur métabolisme et de leur présence dans  
des matrices environnementales et alimentaires.**

**Patrick Balaguer**

**Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)  
INSERM U896 - UM1 - CRLC Val d'Aurelle  
Montpellier**



## ELEMENTS FACTUELS



### **Financement :**

INSERM, INRA, CNRS, PNRPE (127.000 Euros soit 28% du budget total)

Travail réalisé en lien avec :

l'ANR CES KISMET (B Demeneix)

le programme 189 ECOPI (P Balaguer)

### **Partenaires :**

Patrick Balaguer (INSERM Montpellier)

Daniel Zalko (INRA Toulouse)

Barbara Demeneix (MHN-CNRS Paris)

### **Durée :**

3 ans (Septembre 2009- Août 2010)

**Des molécules environnementales (bisphénol A, tributylétain, MEHP) pourraient jouer le rôle de perturbateur métabolique en activant le récepteur PPAR $\gamma$**

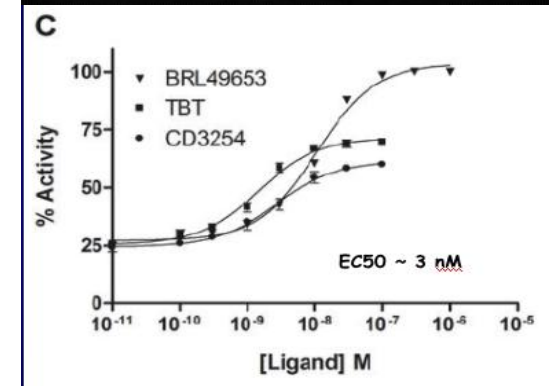
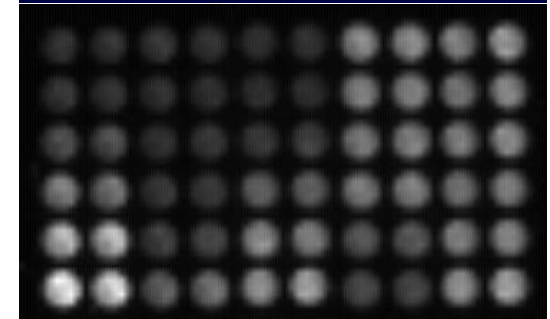
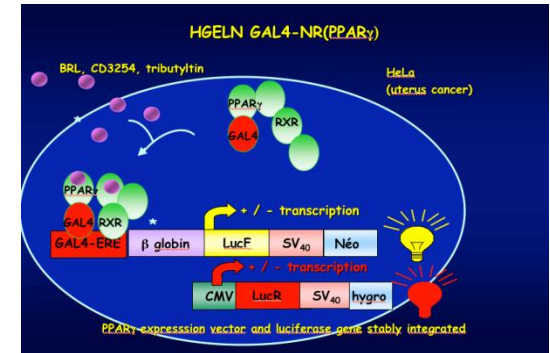
- ⊙ **Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXRs et PPARs ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) par des molécules connues (phthalates, composés perfluorés, bisphénol A et ses dérivés halogénés, organoétains)**
  - ⊙ **In vitro dans des lignées cellulaires bioluminescentes et dans des adipocytes en culture**
  - ⊙ **In vivo dans des modèles de xénope fluorescents**
  
- ⊙ **Recherche et identification dans des échantillons environnementaux, alimentaires et biologiques de la présence de ces molécules ou de leurs métabolites**
  
- ⊙ **Etude de l'interaction entre RXR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  et ces ligands par détermination de la structure**

# Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR $\alpha$ et PPARs

⊙ Etablissement de lignées cellulaires bioluminescentes répondant aux ligands PPARs et RXRs

⊙ Test en format 96 puits des activités PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$  et RXR $\alpha$  des différentes molécules

⊙ Détermination de leur affinité pour PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$  et RXR $\alpha$



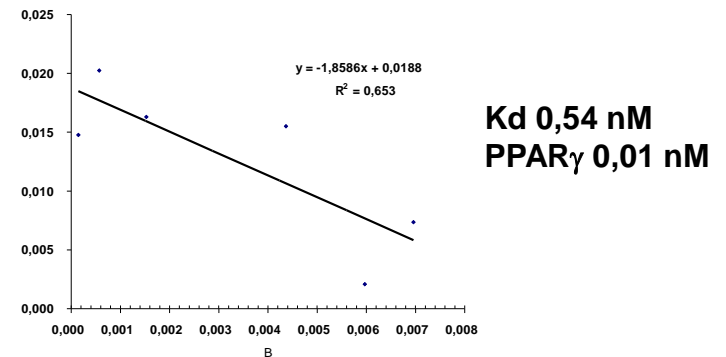
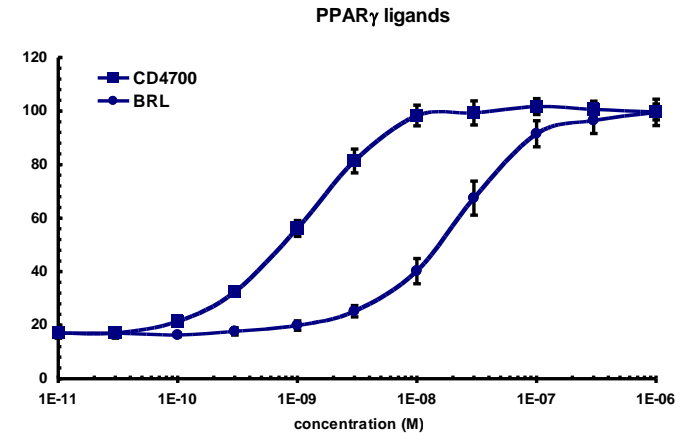
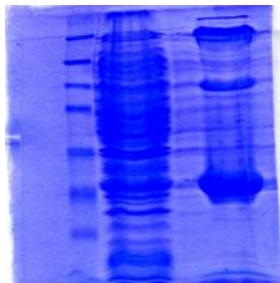
# Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR $\alpha$ et PPARs

	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$	RXR $\alpha$
BPA	antagoniste	antagoniste	0	?
TBBPA	antagoniste	antagoniste	agoniste	0
TCBPA	antagoniste	antagoniste	agoniste	0
MEHP	agoniste	0	agoniste	0
DEHP	0	0	agoniste	0
BBP	0	0	agoniste	0
DBP	0	0	agoniste	0
Tripropylétain	?	?	agoniste partiel	agoniste
Tributylétain	?	?	agoniste partiel	agoniste
Triphenylétain	?	?	agoniste partiel	agoniste

# Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR $\alpha$ et PPAR $\gamma$

⊙ Synthèse d'un ligand synthétique radioactif de forte affinité ( $^3\text{H}$ -CD4700)

⊙ Production de RXR $\alpha$  (227-467) et de PPAR $\gamma$  (205-475) recombinant

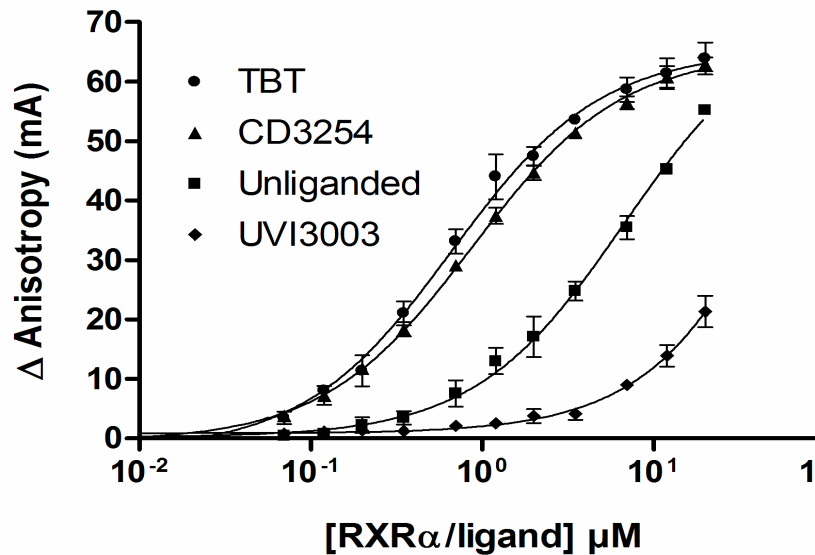


# Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR $\alpha$ et PPAR $\gamma$

Anisotropie de Fluorescence : récepteur + fluorescein-<sup>139</sup>EEPSLLKLLLAPA<sup>152</sup>

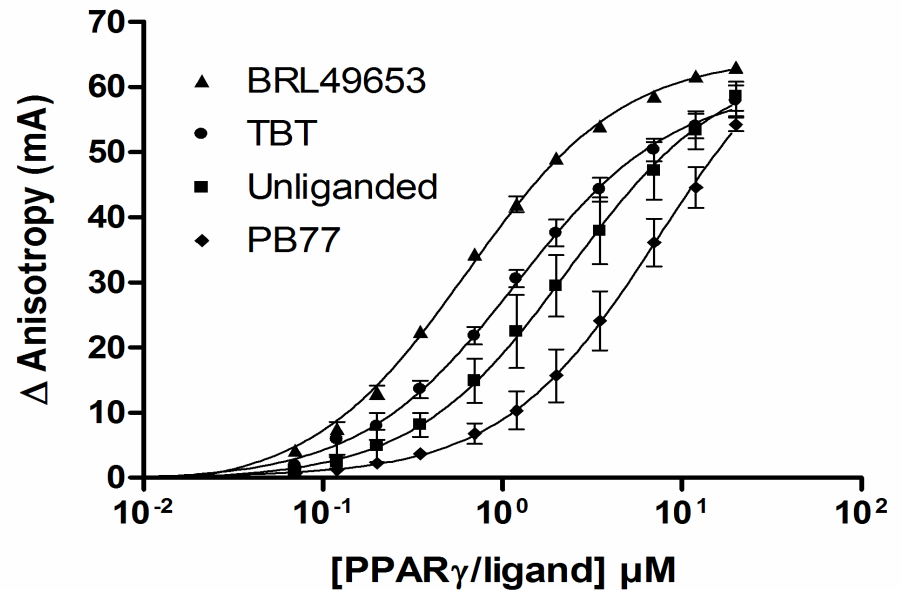
PGC-1 $\square$  NR2

RXR $\alpha$  + PGC-1 $\alpha$



↓  
TBT agoniste complet RXR $\alpha$ -

PPAR $\gamma$  + PGC-1 $\alpha$

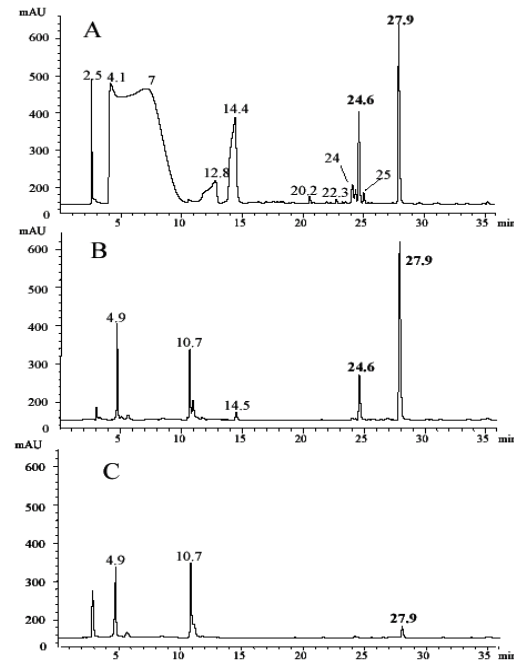
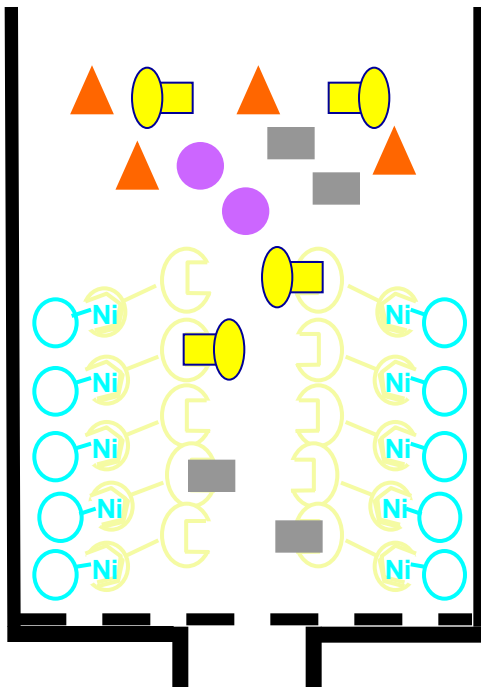


↓  
Agoniste partiel PPAR $\gamma$

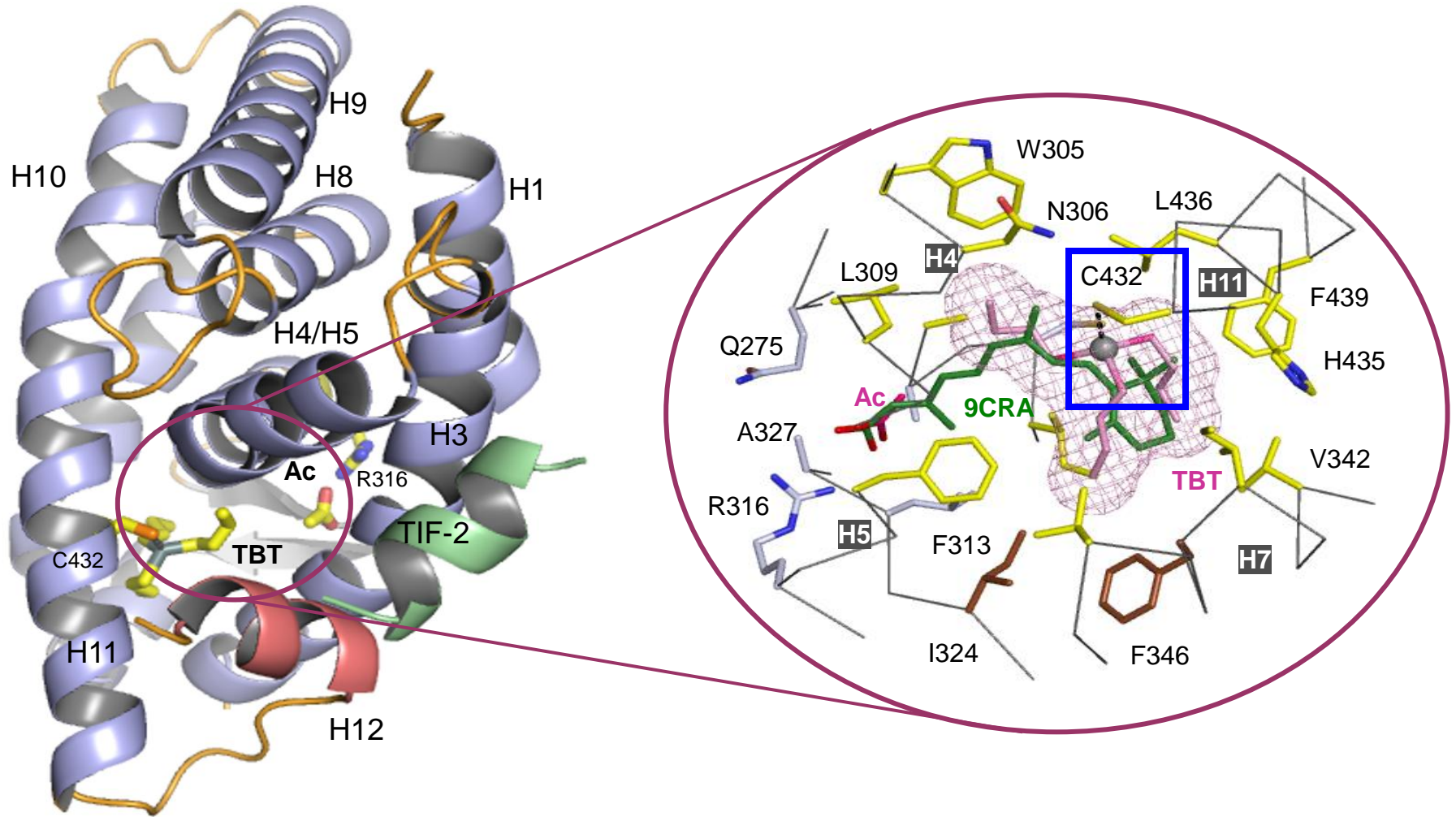


# Recherche et identification dans des échantillons environnementaux, alimentaires et biologiques de la présence de ces molécules ou de leurs métabolites

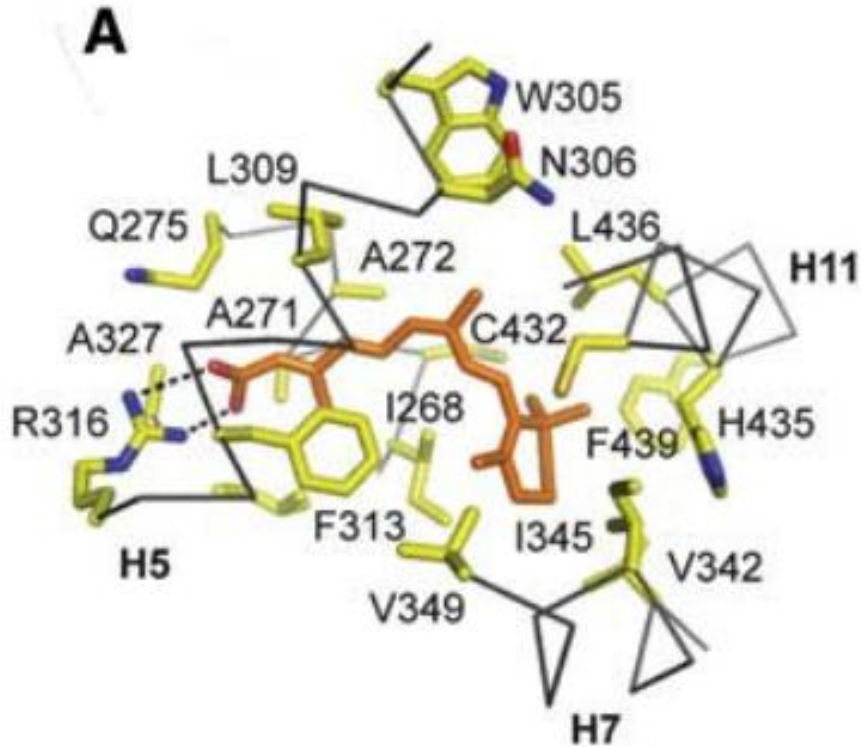
## Purification par récepteur recombinant et analyse par analyse chimique des molécules actives



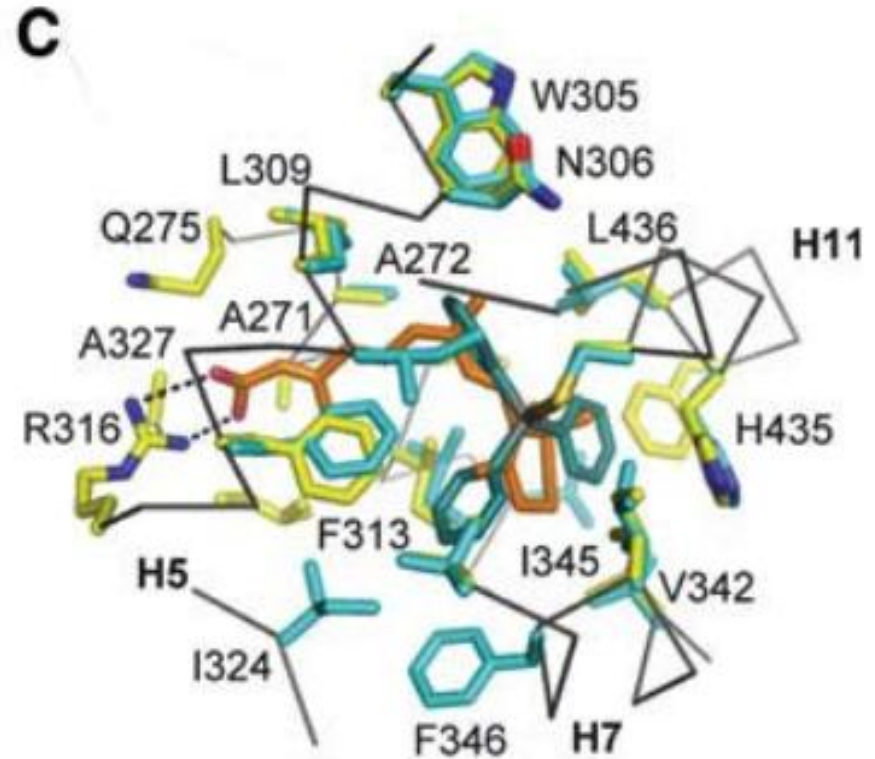
# Etude de l'interaction entre RXR $\alpha$ et le TBT



# Etude de l'interaction entre RXR $\alpha$ et le TPT



RXR $\alpha$  / 9-cis-RA



RXR $\alpha$  / 9-cis-RA/ TPT



## Autres structures en cours



- ⊙ PPAR $\gamma$  / TPT
- ⊙ RXR $\alpha$ -PPAR $\gamma$  / TPT
- ⊙ PPAR $\gamma$  / TBBPA
- ⊙ PPAR $\gamma$  / TCBPA