



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 α - PPAR γ .
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 γ

- ⊙ **Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXRs et PPARs (α , β et γ) 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**

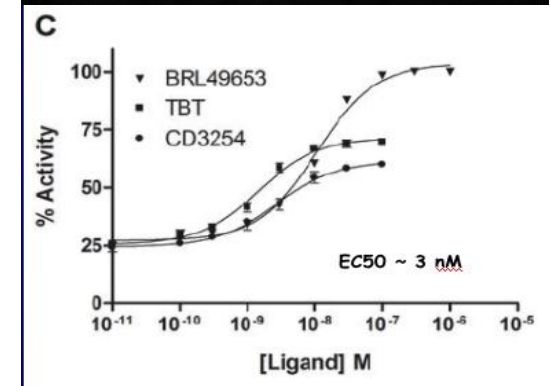
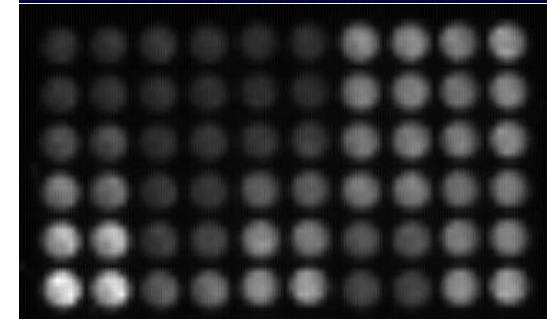
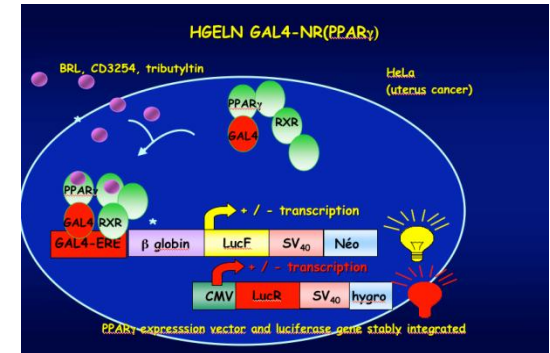
- ⊙ **Etude de l'interaction entre RXR α et PPAR γ et ces ligands par détermination de la structure**

Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR α et PPARs

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

⊙ Test en format 96 puits des activités PPAR α , PPAR β , PPAR γ et RXR α des différentes molécules

⊙ Détermination de leur affinité pour PPAR α , PPAR β , PPAR γ et RXR α



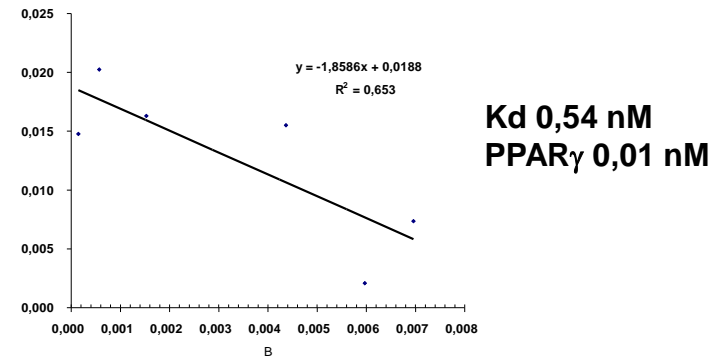
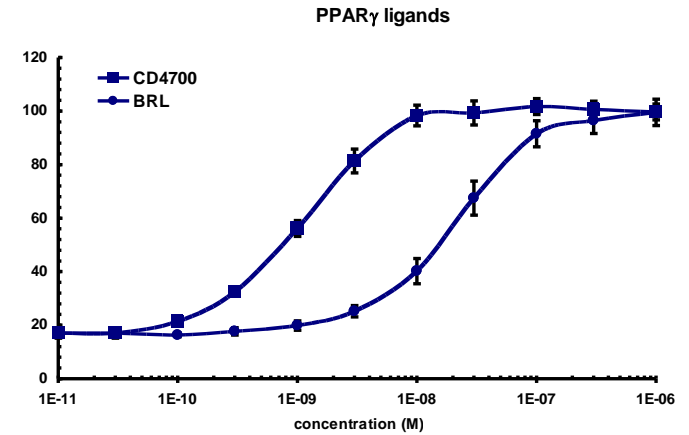
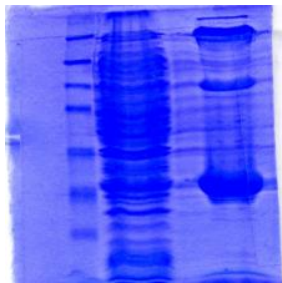
Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR α et PPARs

	PPAR α	PPAR β	PPAR γ	RXR α
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 α et PPAR γ

⊙ Synthèse d'un ligand synthétique radioactif de forte affinité (^3H -CD4700)

⊙ Production de RXR α (227-467) et de PPAR γ (205-475) recombinant

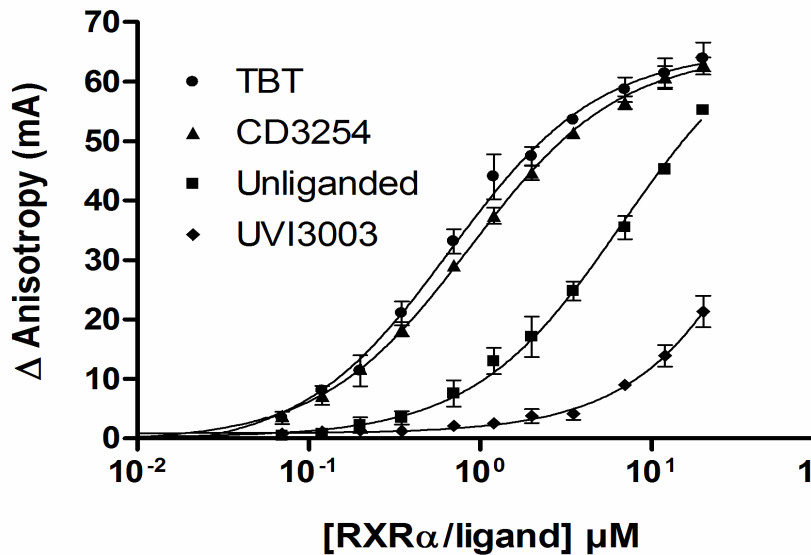


Etude du mécanisme d'activation des récepteurs RXR α et PPAR γ

Anisotropie de Fluorescence : récepteur + fluorescein-¹³⁹EEPSLLKLLLAPA¹⁵²

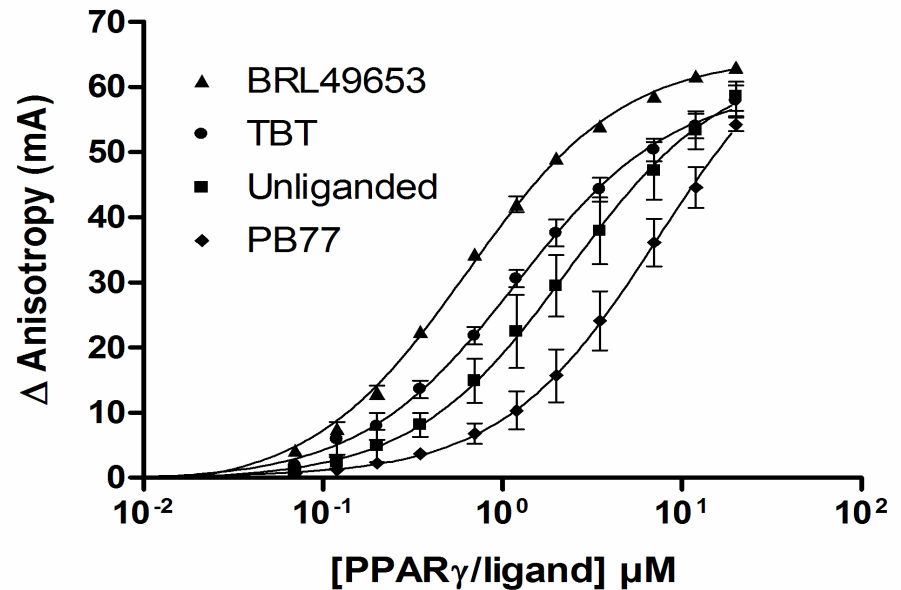
PGC-1 \square NR2

RXR α + PGC-1 α



↓
TBT agoniste complet RXR α -

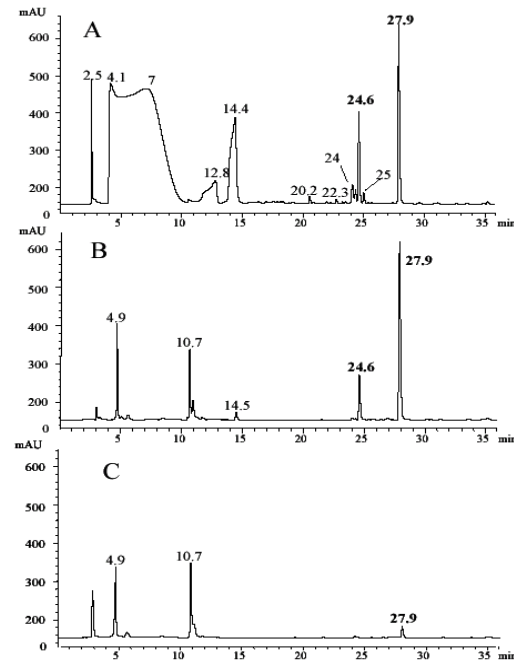
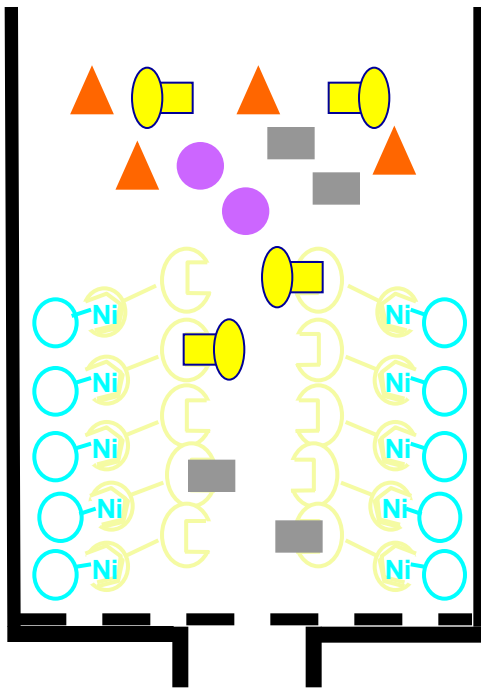
PPAR γ + PGC-1 α



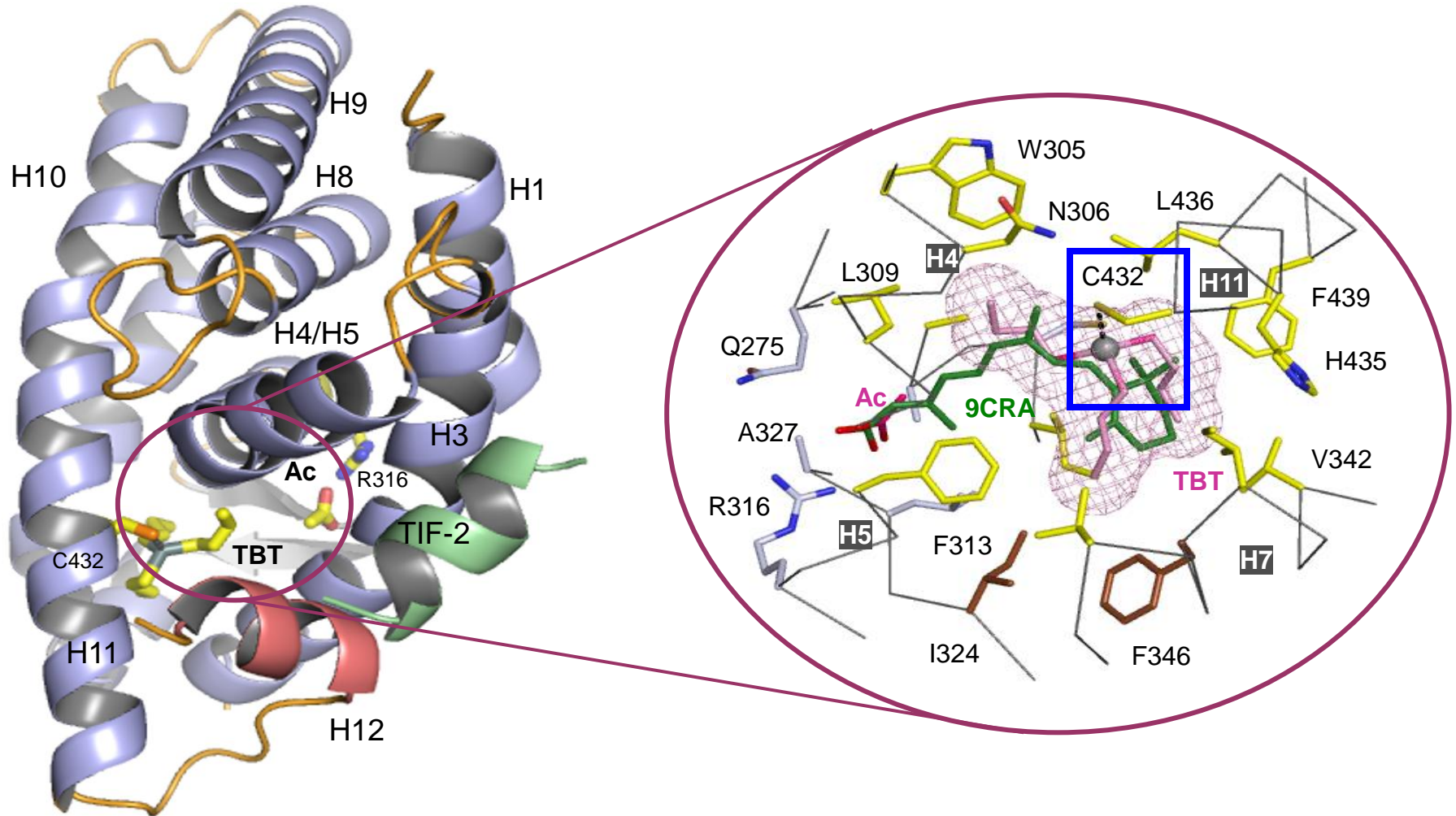
↓
Agoniste partiel PPAR γ

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

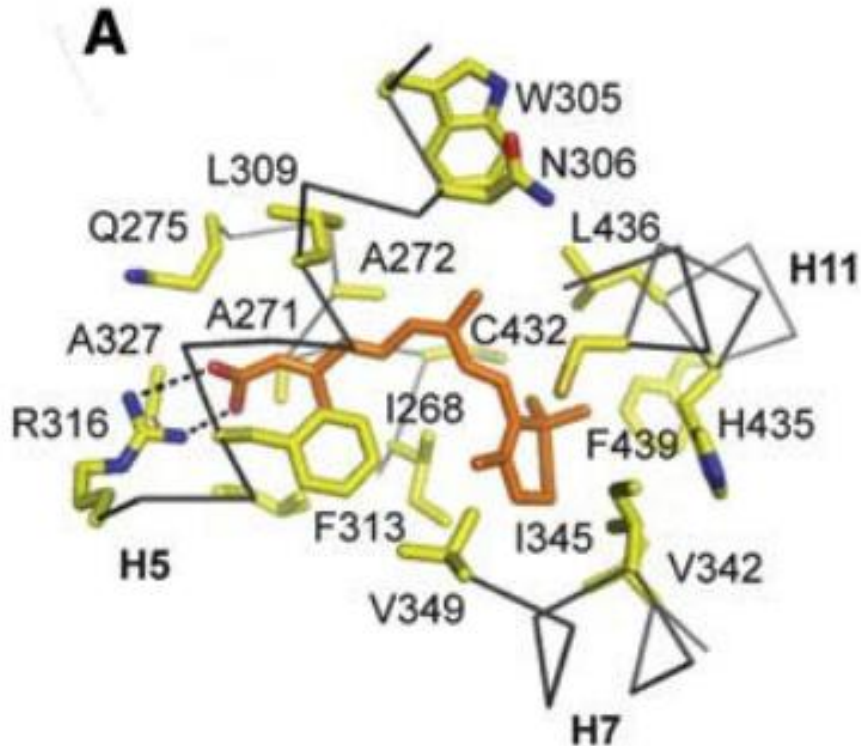
Purification par récepteur recombinant et analyse par analyse chimique des molécules actives



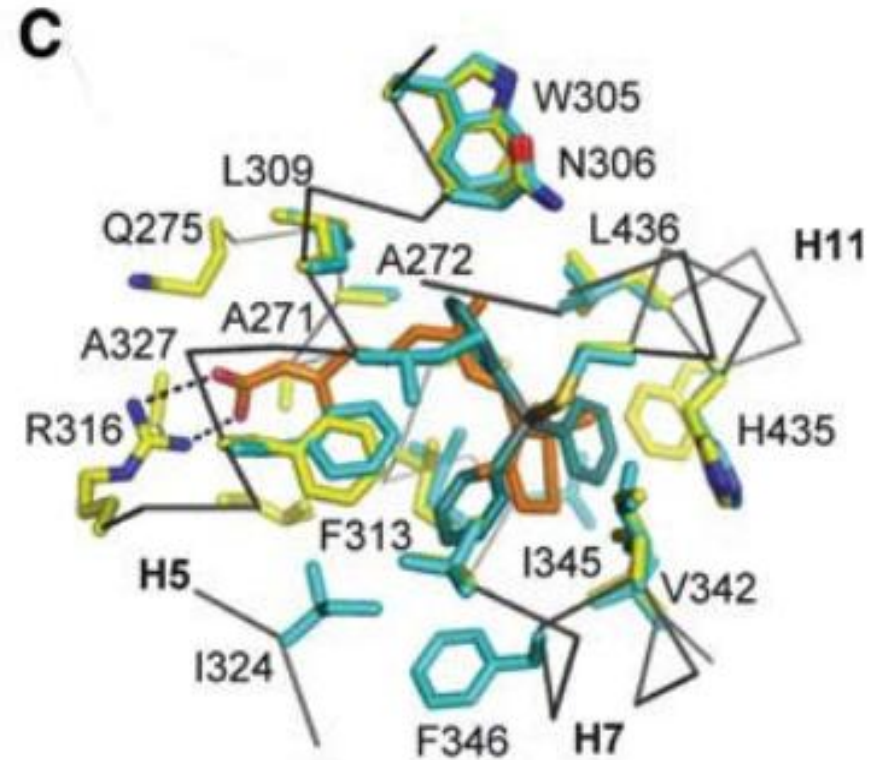
Etude de l'interaction entre RXR α et le TBT



Etude de l'interaction entre RXR α et le TPT



RXR α / 9-cis-RA



RXR α / 9-cis-RA/ TPT



Autres structures en cours



- ⊙ PPAR γ / TPT
- ⊙ RXR α -PPAR γ / TPT
- ⊙ PPAR γ / TBBPA
- ⊙ PPAR γ / TCBPA