



PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS

Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures aromatiques

Olivier Fardel EA 4427 SeRAIC/IRSET/Université de Rennes 1





Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures aromatiques

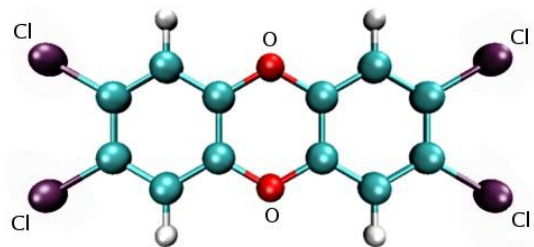


- ⊙ **Projet réalisé à l'EA 4427/SeRAIC, IRSET, Université de Rennes 1**
- ⊙ **Durée du projet: 3 ans**
- ⊙ **Budget: 90 k€ (dont 24 k€/an PNRPE)**
- ⊙ **Collaboration : Equipe de F. Pakdel (UMR CNRS 6026, Université de Rennes 1)**

Hydrocarbures aromatiques

⊙ Contaminants de l'environnement
largement répandus, répartis en 2
grandes familles:

- ⊙ Hydrocarbures aromatiques halogénés: dioxine
- ⊙ Hydrocarbures aromatiques polycycliques:
benzo(a)pyrène



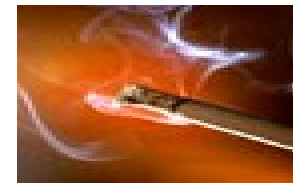
Dioxine



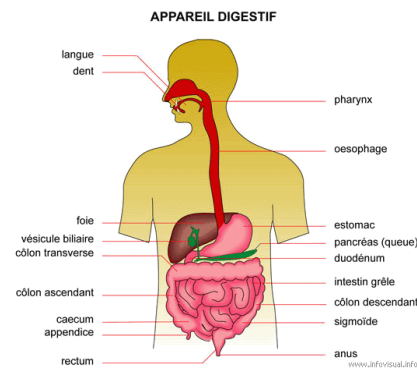
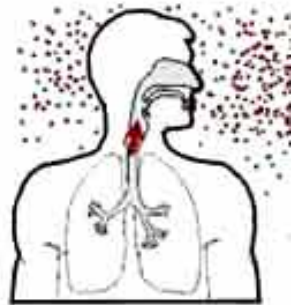
Benzo(a)pyrène

Exposition humaine

- ⊙ Pollution (sources naturelles ou anthropiques)
- ⊙ Modes de vies (tabac...)



Contamination par voie aérienne et/ou digestive



Toxicité pléiomorphe



Cancer



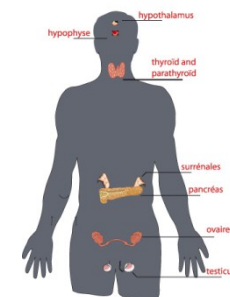
Maladies cardiovasculaires



Maladies pulmonaires



Perturbation endocrinienne



Effets endocriniens

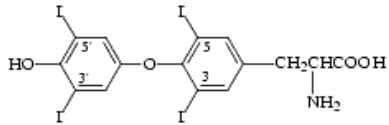


⊙ Hormones sexuelles (estrogènes, androgènes)

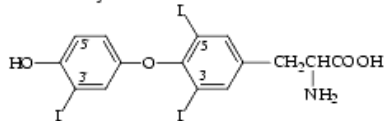
- ⊙ Effets sur les gamètes, la fertilité et la reproduction

⊙ Hormones iodées thyroïdiennes

- ⊙ Baisse des concentrations plasmatiques d'hormones iodées thyroïdiennes et altération de leur métabolisme, troubles psychomoteurs chez l'enfant



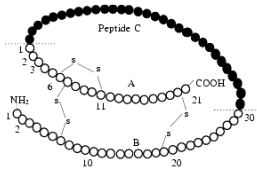
Thyroxine



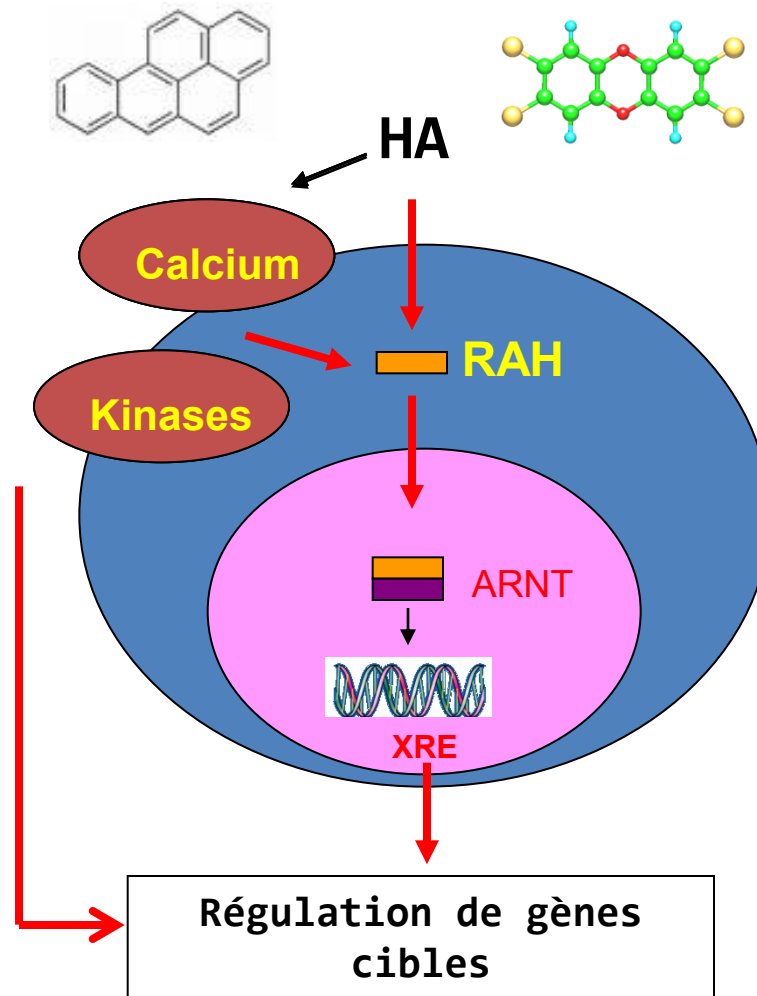
Triiodothyronine ou Liothyronine

• Insuline

- ⊙ Altération de la sécrétion et du métabolisme de l'insuline, diabète

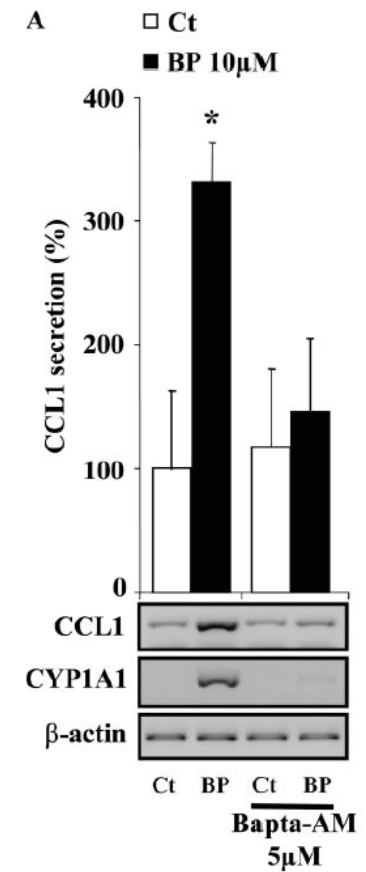
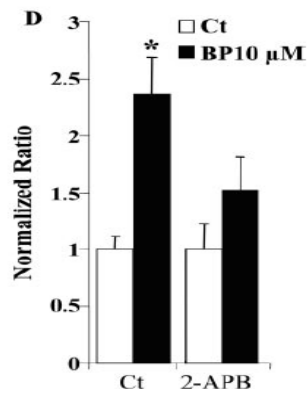
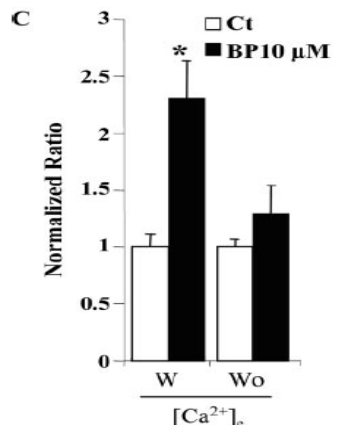
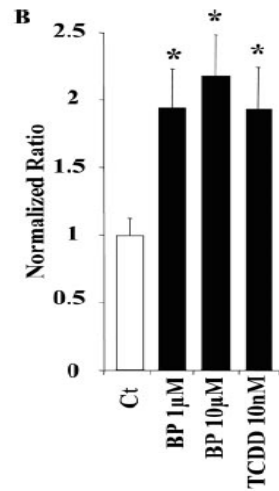
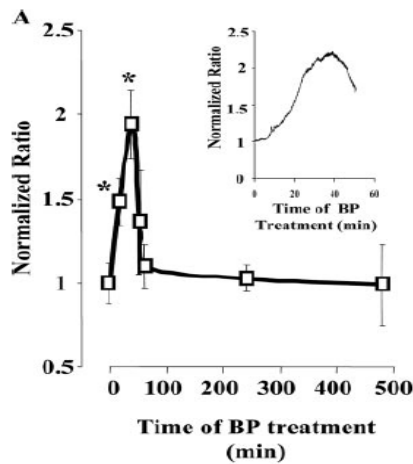


Mécanisme général d'action moléculaire des hydrocarbures aromatiques: Activation du récepteur RAH



Rôle du calcium dans la régulation de gènes cibles des hydrocarbures

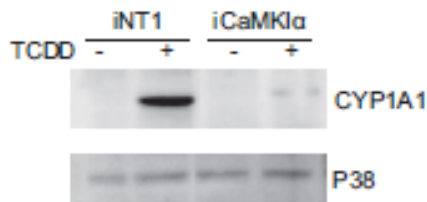
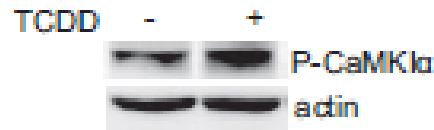
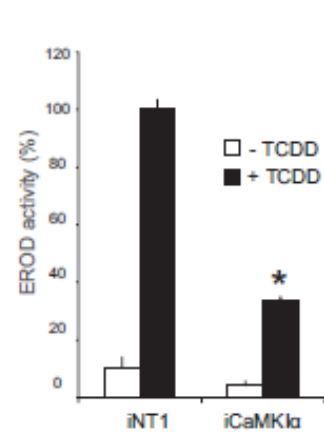
Implication dans la régulation de la chemokine CCL1



N'Diaye et al., J Biol Chem 2006

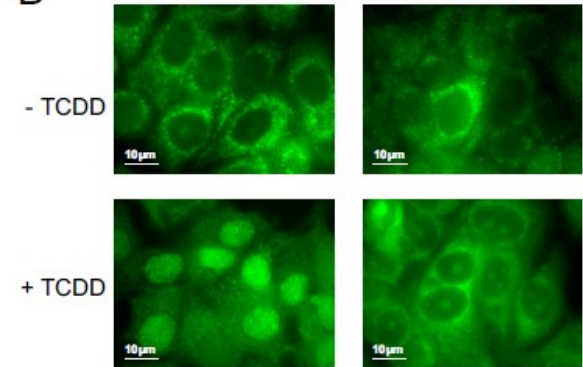
Rôle de la calmoduline-dépendante protéine kinase I dans la régulation de gènes cibles

Activation de la CaMKI α

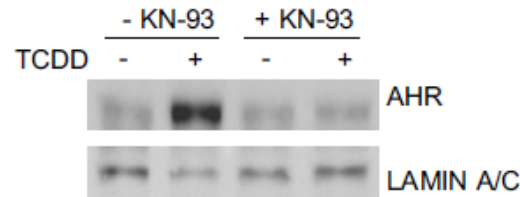
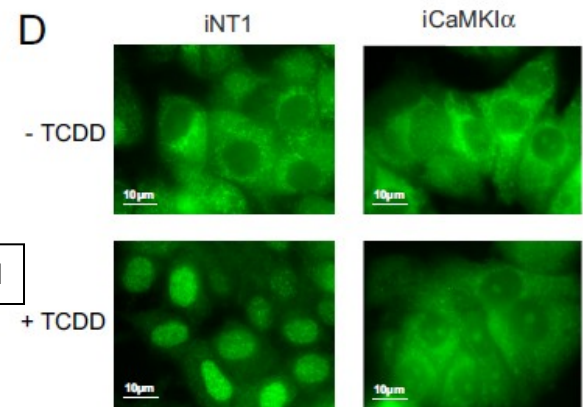


Modulation du CYP1A1

B



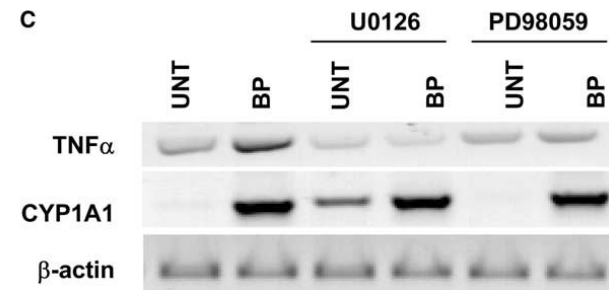
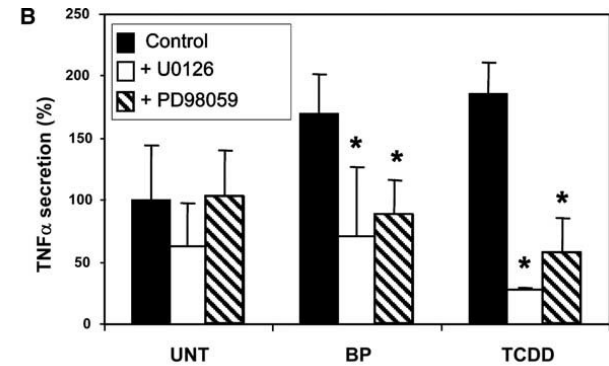
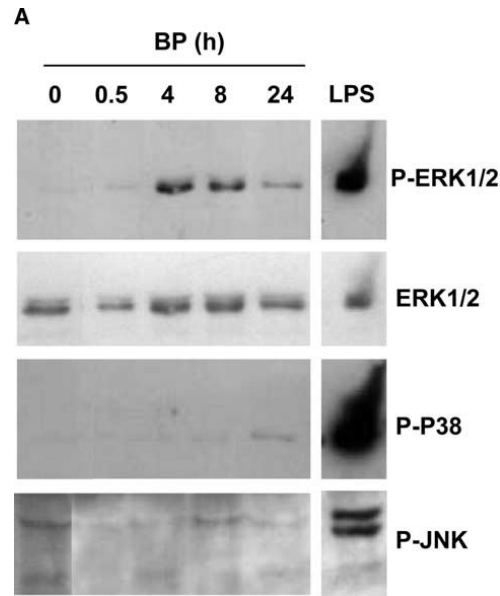
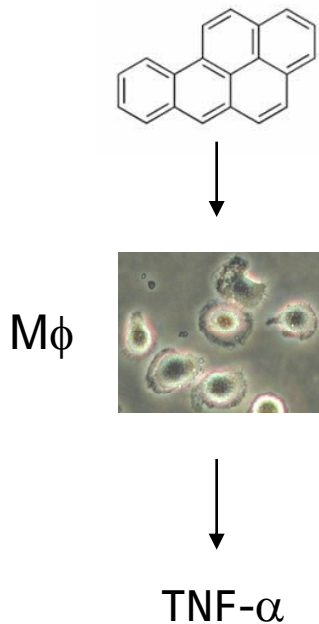
D



Translocation nucléaire du RAH

Monteiro et al., Mol Pharmacol 2008

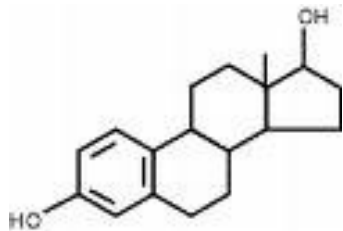
Rôle des MAP-kinases dans la régulation de gènes cibles



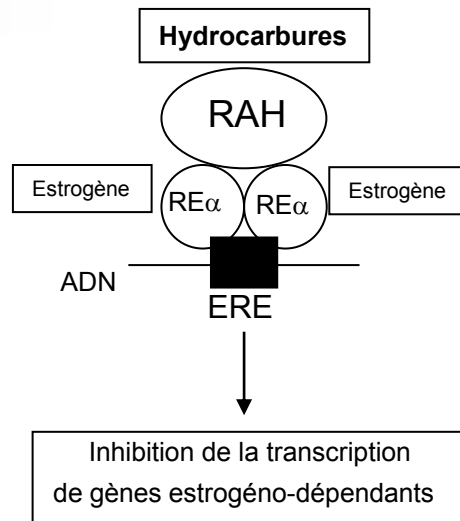
Lecureur et al., FEBS Lett 2005

Mécanismes des effets estrogéniques/anti-estrogéniques (1)

Interaction RAH-RE α avec les éléments ERE (promoteurs des gènes régulés par les estrogènes)

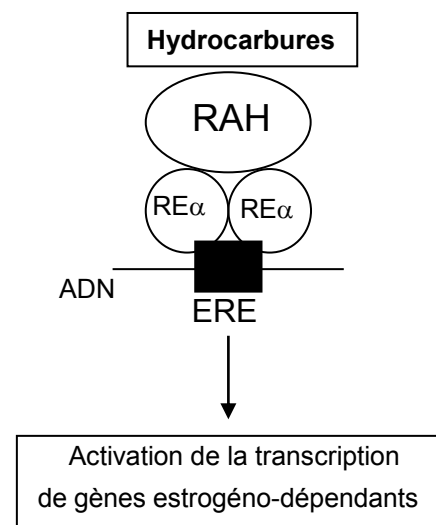


**En présence
d'estrogènes**



Action anti-estrogénique

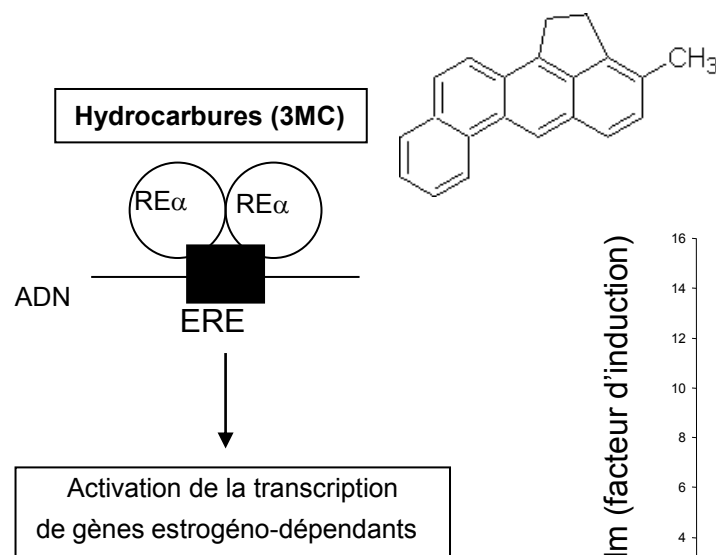
**En absence
d'estrogènes**



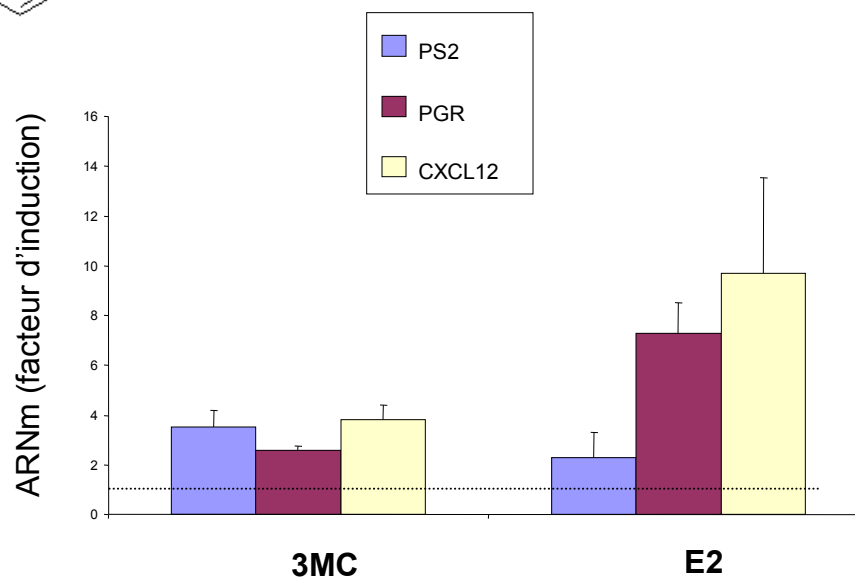
Action estrogénique

Mécanismes des effets estrogéniques/anti-estrogéniques (2)

Activation directe du RE α par certains hydrocarbures



Action estrogénique

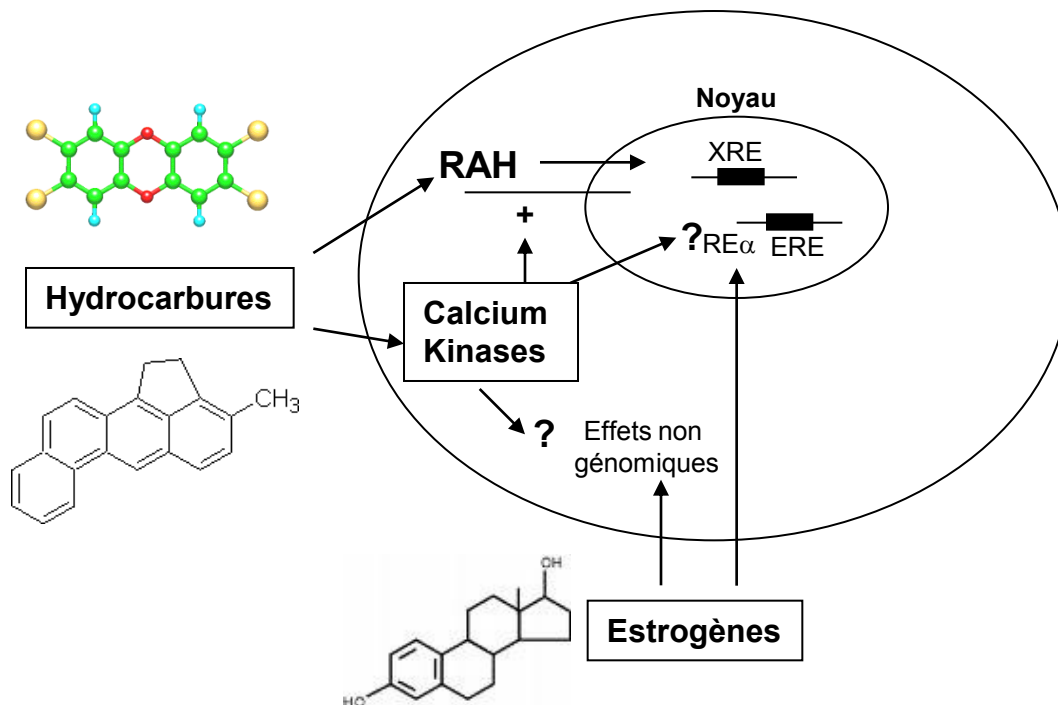


Objectif global de notre projet

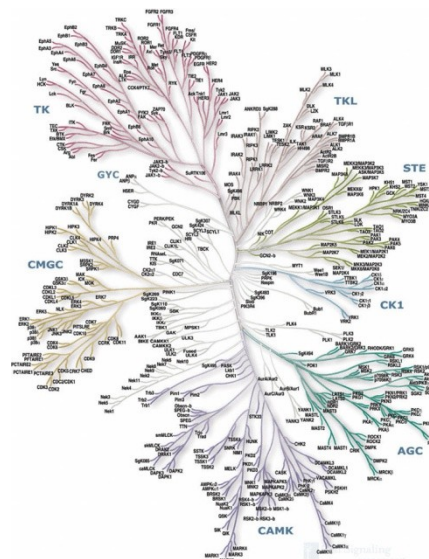
Durée du projet: 36 mois

Analyser les effets potentiels des voies de signalisation non génomiques activées par les hydrocarbures sur leurs effets estrogéniques/anti-estrogéniques

Calcium



Kinases

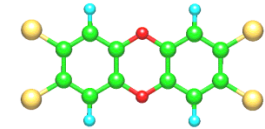
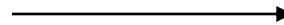
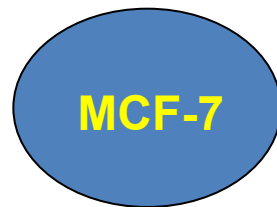


Etape 1 du projet

Identification de kinases impliquées dans
la réponse génomique aux hydrocarbures aromatiques

**Banque de siRNAs dirigés
contre les kinases**

↓ Transfection



Identification des kinases
diminuant l'activité EROD

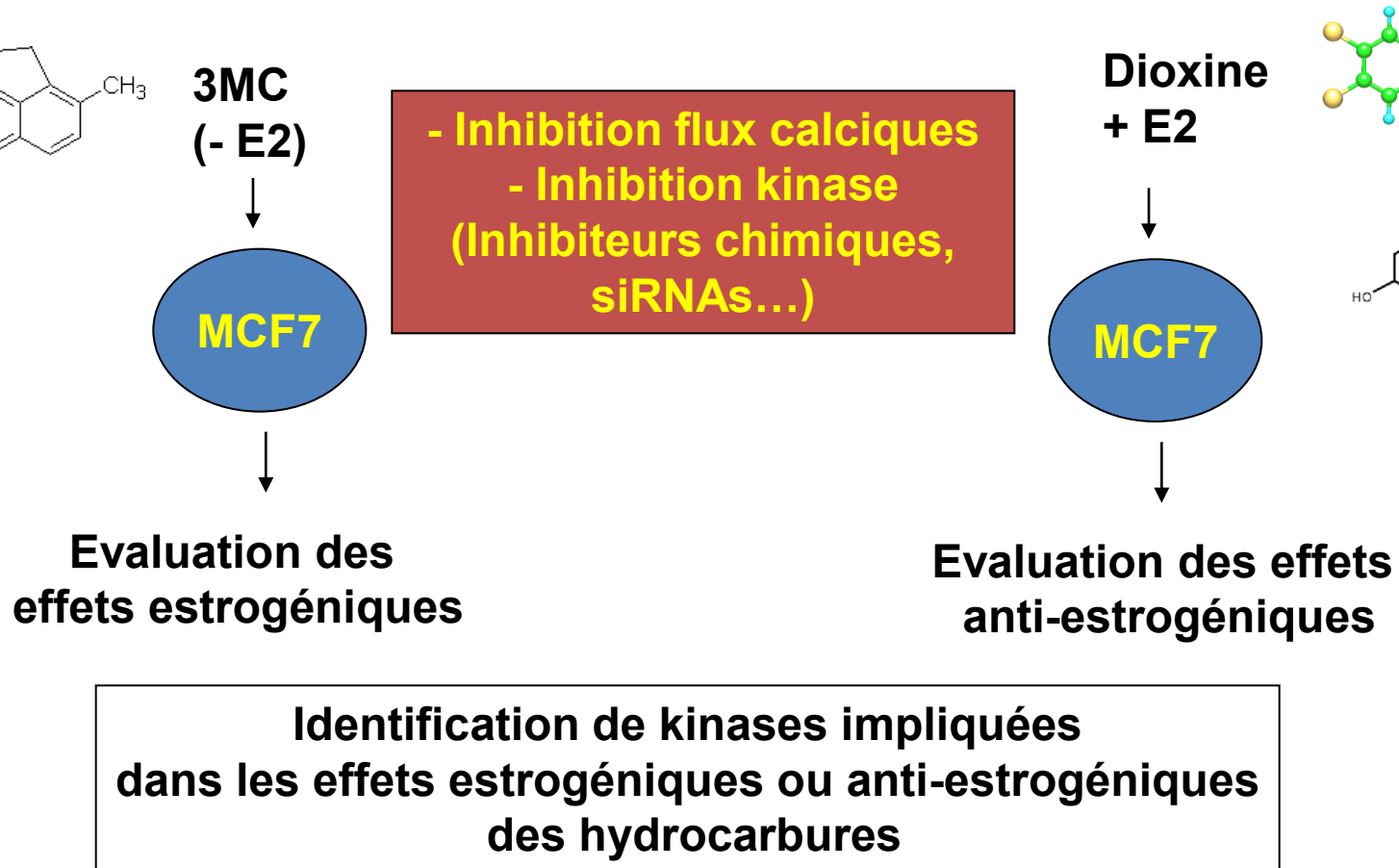
Mesure de l'activité EROD
(activité CYP1A1/1B1)

**Caractérisation des kinases
modulant potentiellement
l'activation du RAH par les
hydrocarbures**

Travaux en cours

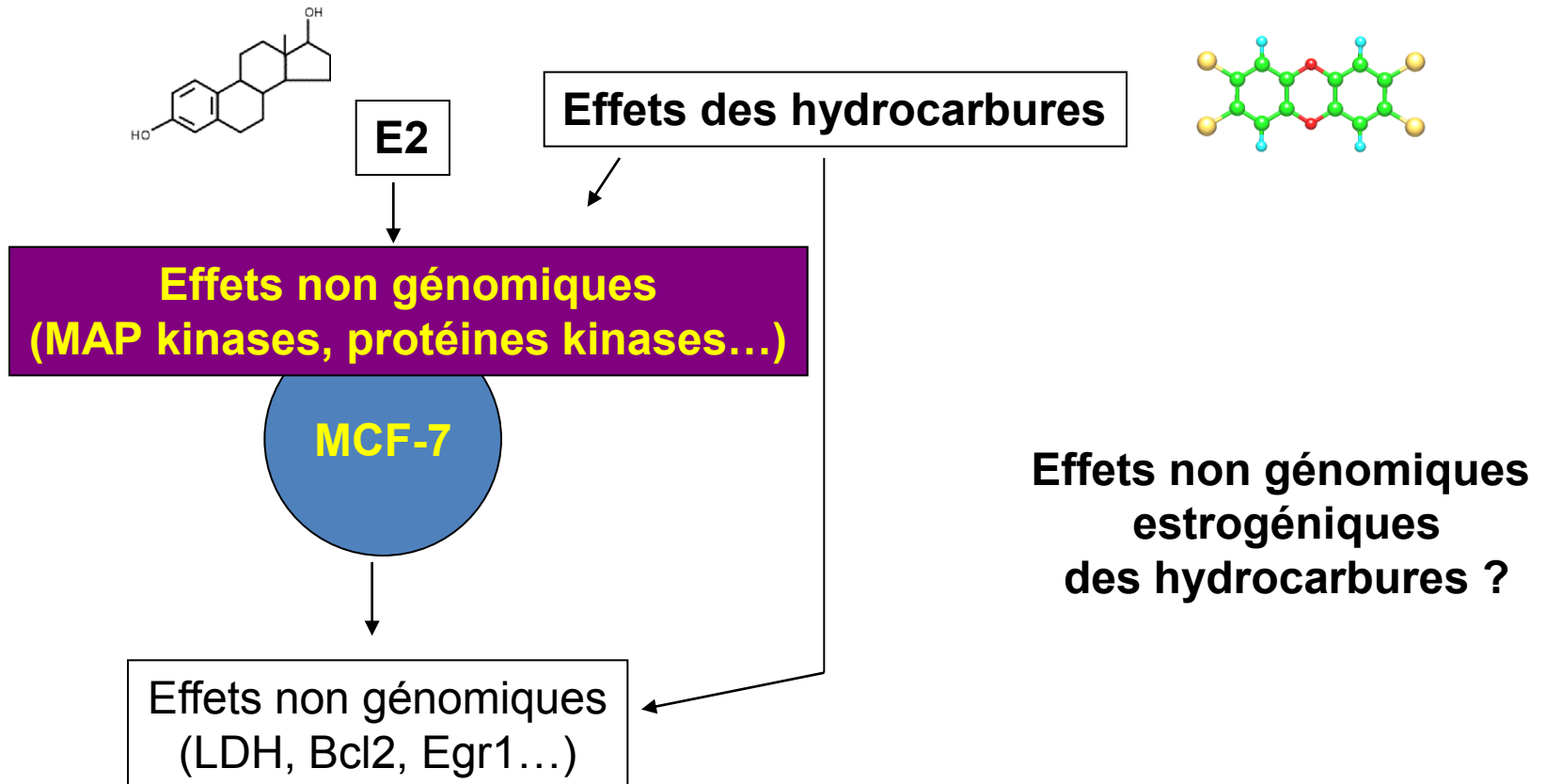
Etape 2 du projet

Implication des kinases identifiées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures



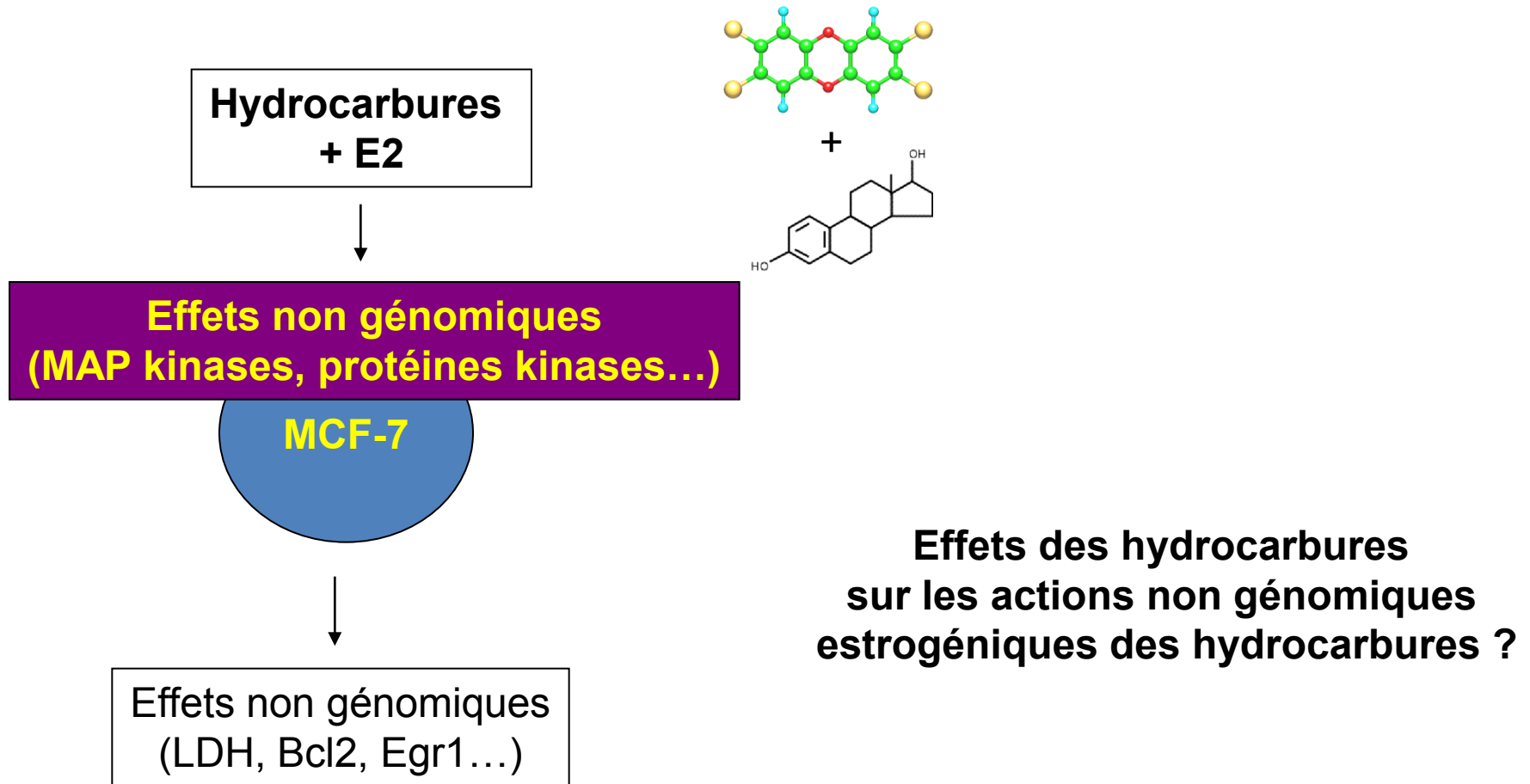
Etape 3 du projet

Hydrocarbures et effets non-génomiques estrogéniques (1)

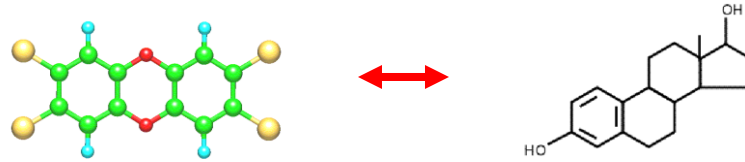


Etape 3 du projet

Hydrocarbures et effets non-génomiques estrogéniques (2)

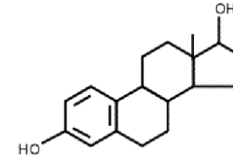
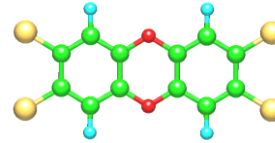


Résultats attendus



- ⊙ Meilleure connaissance sur un plan fondamental des mécanismes moléculaires impliqués ou modulant les interactions:
 - ⊙ Hydrocarbures/estrogènes
 - ⊙ RAH/RE α
- Mécanismes moléculaires = cibles potentielles pour contrecarrer pharmacologiquement les effets endocriniens des hydrocarbures?

Difficultés pressenties



- ⊙ Niveau quantitatif et qualitatif des effets estrogéniques et anti-estrogéniques des hydrocarbures
- ⊙ Spécificité des outils (Inhibiteurs chimiques de kinases, siRNAs)
- ⊙ Implication des voies non génomiques sur la machinerie RAH et RE α à moyen et long terme

Activation à court terme (30 min)

- Kinases
- Calcium



Effets à 24 h/48 h ?



Equipe « Toxicité des contaminants de l'environnement »

EA 4427, SeRAIC

Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail

Université de Rennes 1



- ⊙ Olivier Fardel, PU-PH
- ⊙ Eric Le Ferrec, MCU
- ⊙ David Gilot, MCU (crible des kinases)
- ⊙ Elise Kolasa, Etudiante en Thèse
- ⊙ Marc Le Vée, Technicien