



# Activation du récepteur *Pregnane X Receptor* humain et poisson zèbre par les pesticides

Clémentine Garoche



# Pesticides dans l'environnement

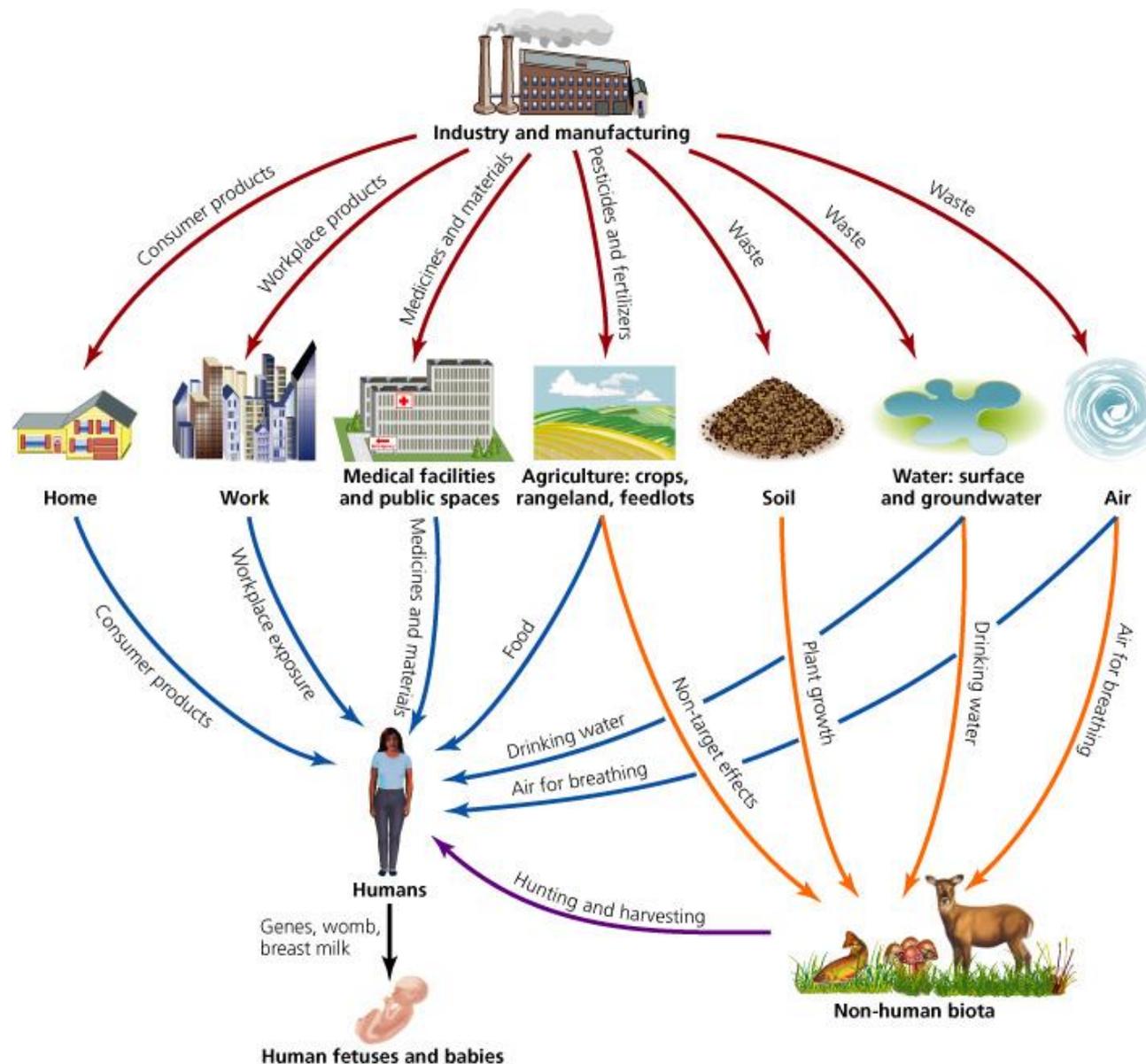
≈ 150 000 substances chimiques  
dont de nombreux pesticides



Dissémination dans  
l'environnement



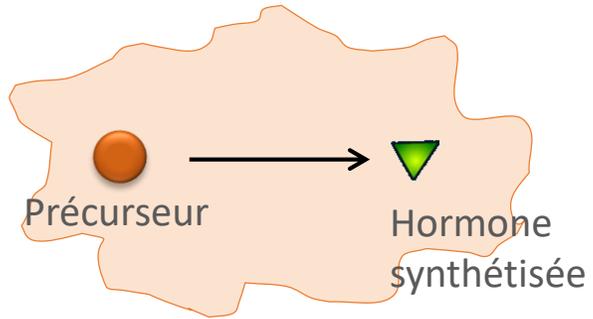
Effets néfastes sur le système endocrinien  
**Perturbateurs endocriniens (PE)**



# Signalisation hormonale et récepteurs nucléaires

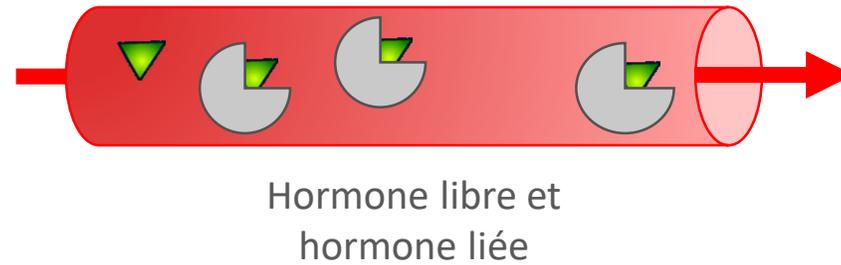
## 1. Synthèse de l'hormone

GLANDE ENDOCRINE



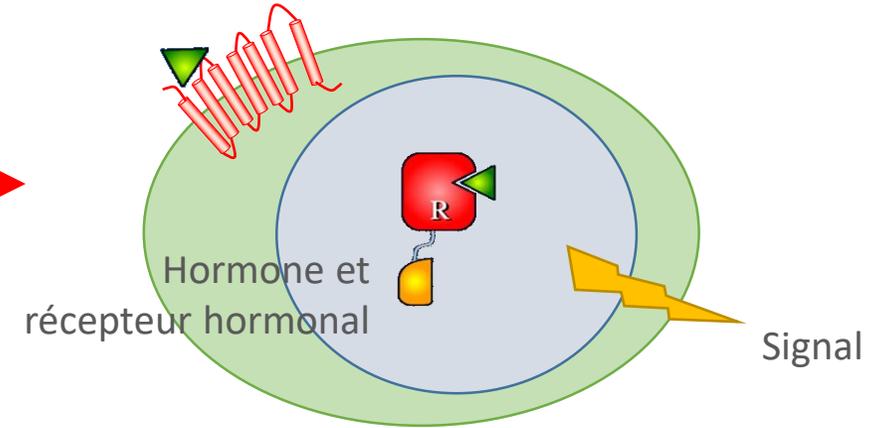
## 2. Transport de l'hormone

SYSTÈME SANGUIN



## 3. Liaison de l'hormone

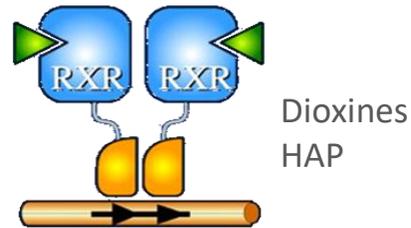
CELLULE CIBLE



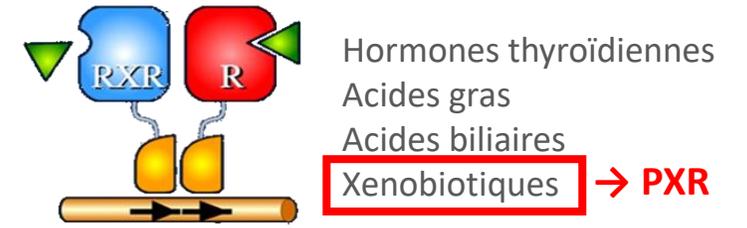
### Récepteurs stéroïdiens



### Récepteurs orphelins dimères/monomères

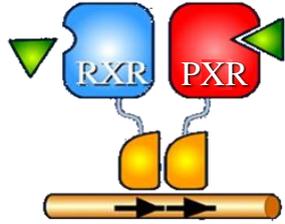


### Hétérodimères RXR



# Le récepteur *Pregnane X Receptor* humain (hPXR)

## ➤ Fonctions :



- **Enzymes de détoxication**
  - Phase I (CYP3A4, CYP2B6)
  - Phase II (UGT1A1)
- **Transporteurs** (MDR1, ABCG2)

Métabolisme et clairance par le foie et l'intestin.

Prolifération et migration des cellules hépatiques et du côlon.

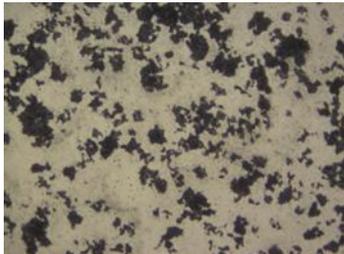
## ➤ hPXR possède une grande poche de liaison au ligand :

- Bonne cible pour les substances chimiques.
- Peut lier une large gamme de substances chimiques de structures diverses, dont les pesticides.

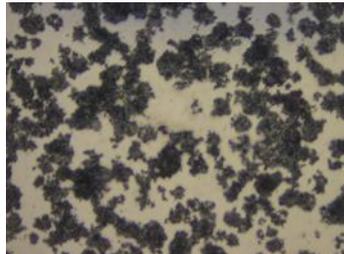
## ➤ Activation de hPXR associée à :

- interactions médicamenteuses,
- chimiorésistance,
- perturbation endocrinienne,
- croissance et l'agressivité de cancers du côlon et du foie.

DMSO



SR12813 3 mM 7 jours

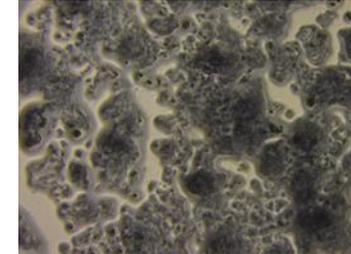


Augmente la prolifération des cellules de cancers du côlon (LS174T-PXR)

DMSO



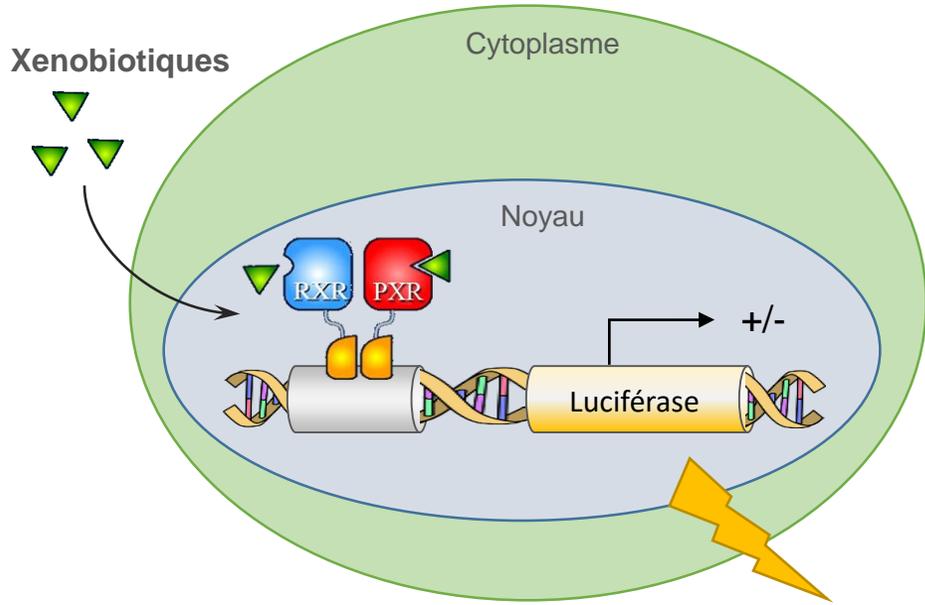
SR12813 3 mM 7 jours



Augmente la prolifération et induit des changements morphologiques des cellules de cancer du foie (HEPG2-PXR)

# PXR humain et pesticides

## Lignée cellulaire rapportrice de l'activité PXR



## Herbicides

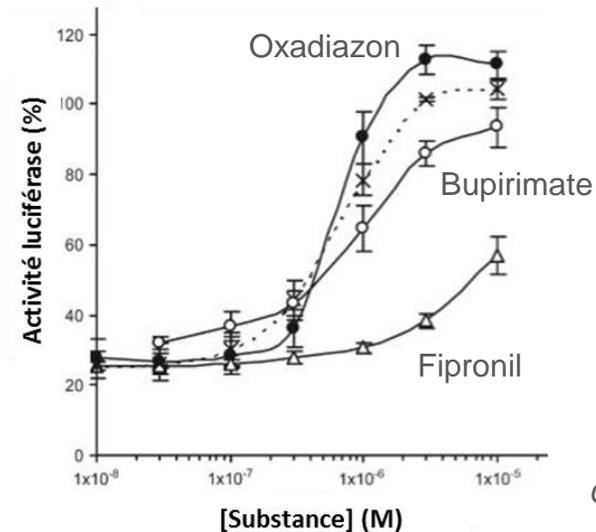
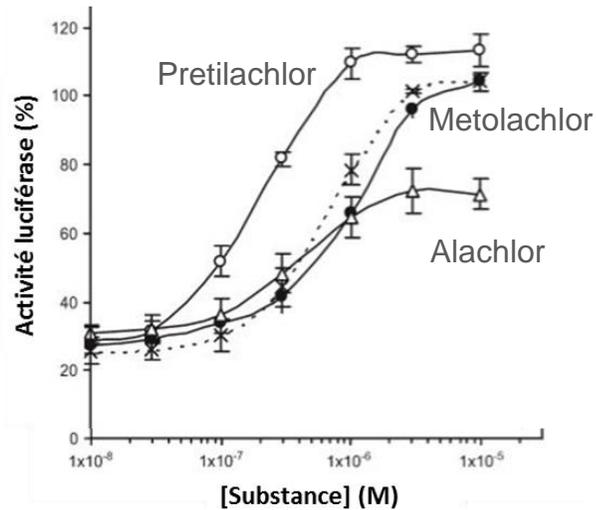
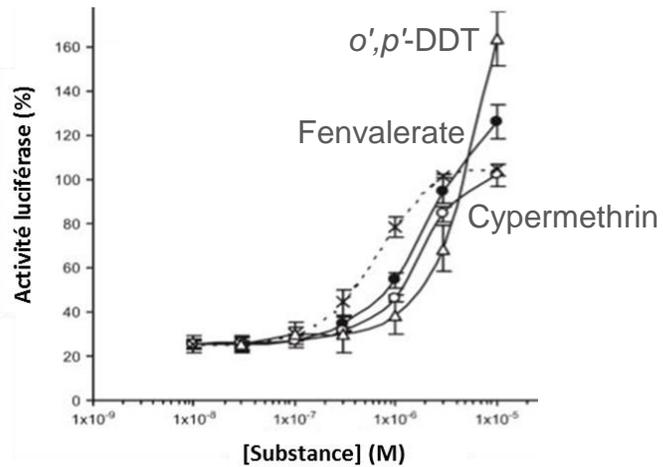
Pretilachlor  
 Prometryn      Terbutylazine  
 Metolachlor  
 Diuron      Terbutryn  
 Oxadiazon  
 Isoproturon      Linuron  
 Alachlor

## Insecticides

Toxaphene  
 Permethrin      Diflubenzuron  
 Fipronil  
 Endosulfan  
 Lindane

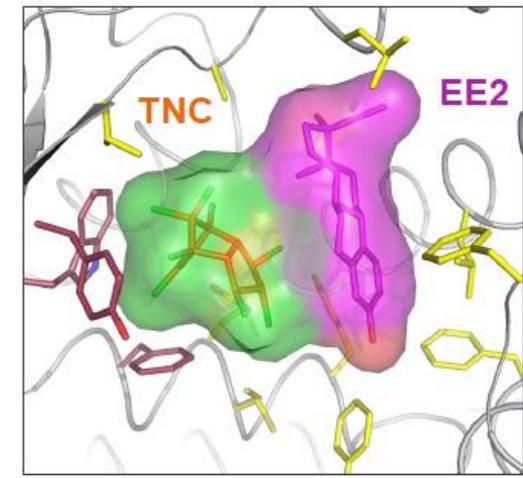
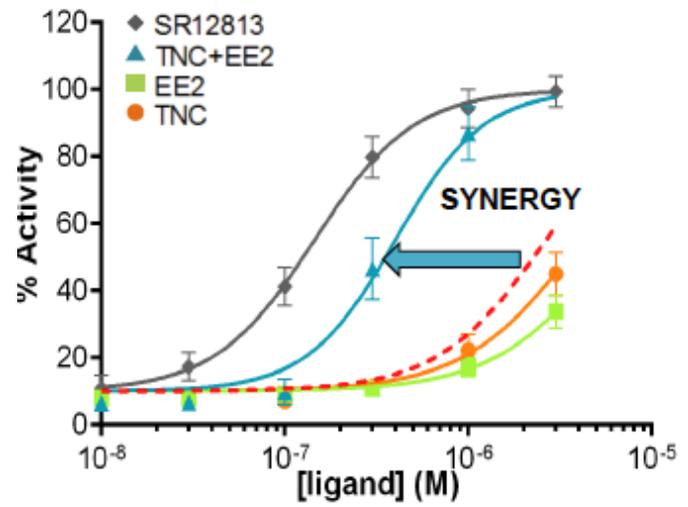
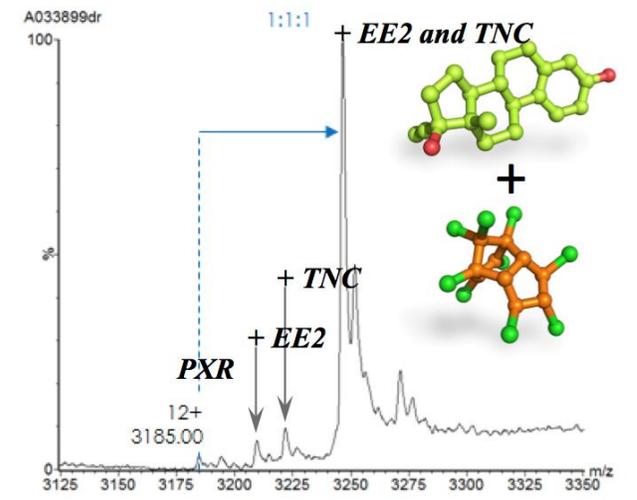
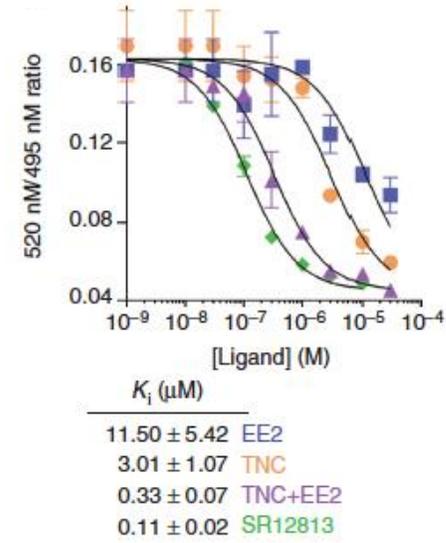
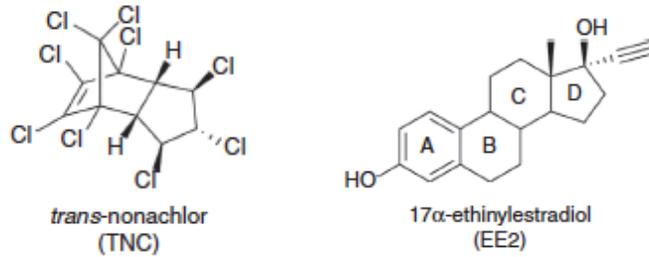
## Fongicides

Bupirimate  
 Prochloraz      Triclosan  
 Imazalil      Fenbuconazole  
                  Propioconazole  
 Fenarimol



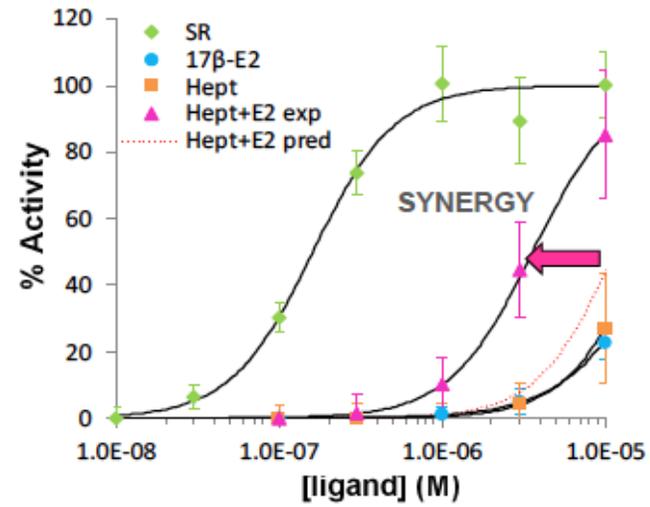
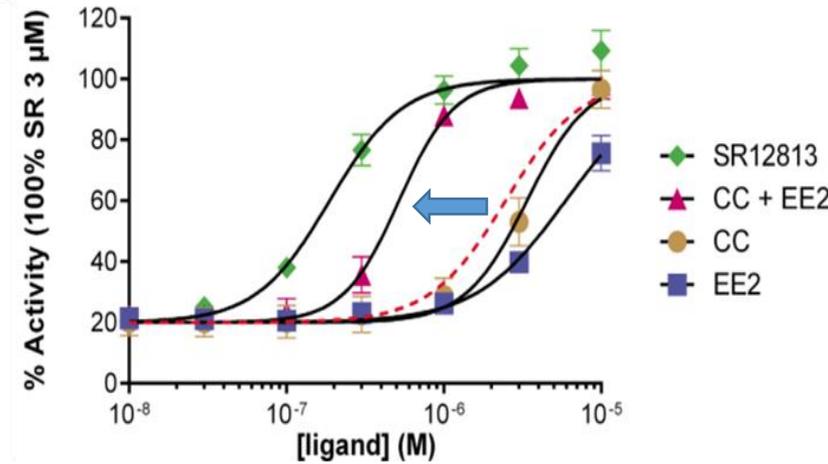
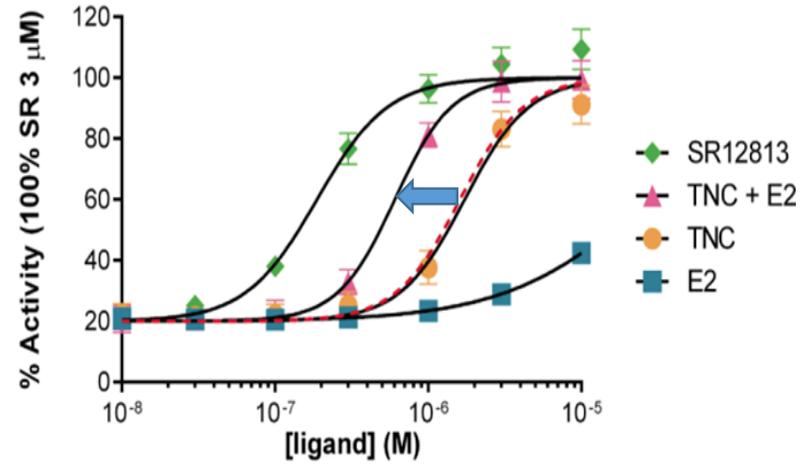
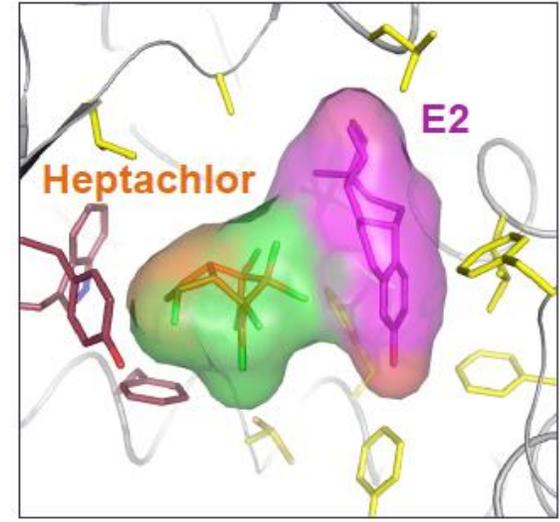
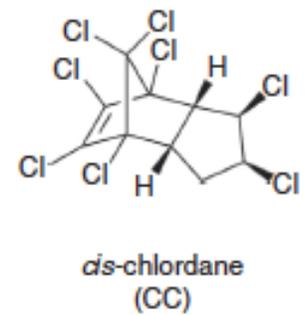
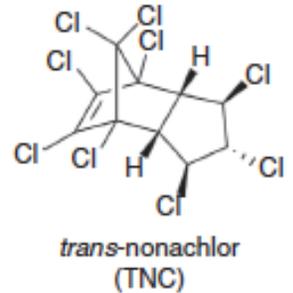
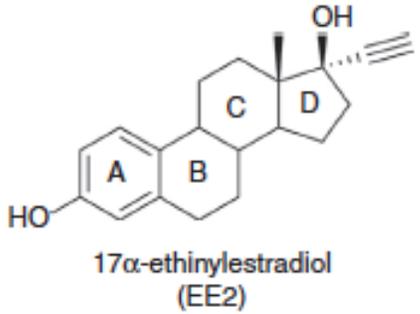
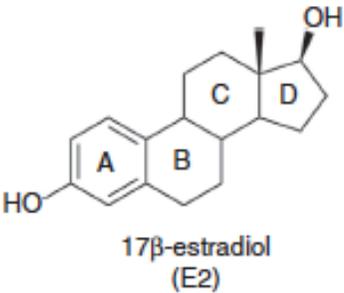
# hPXR est activé de façon synergique par l'éthinylestradiol et le pesticide TNC

Des expériences de liaison, de spectrométrie de masse et de cristallographie montrent une liaison coopérative du transnonachlore (TNC) et de l'éthinylestradiol (EE2) à PXR.



EE2 et TNC se stabilisent dans la poche de liaison au ligand de PXR

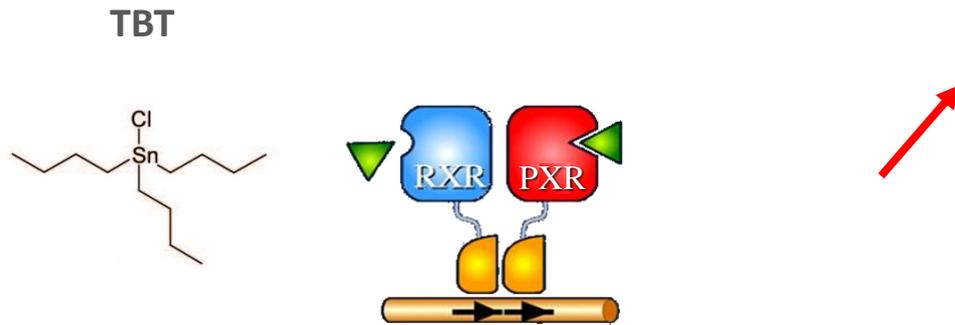
# Cette activation synergique est aussi observée avec d'autres œstrogènes et pesticides



# Les pesticides organoétains (TBT, TPheT, TPropT) se lient au RXR et exercent une synergie

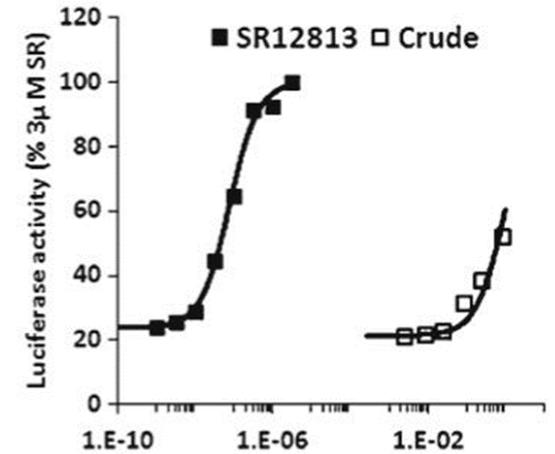
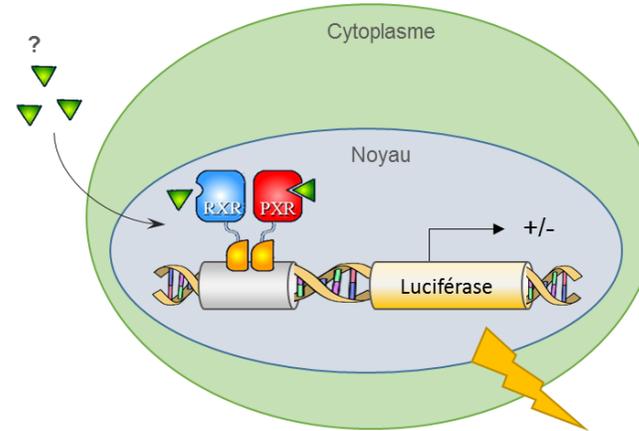
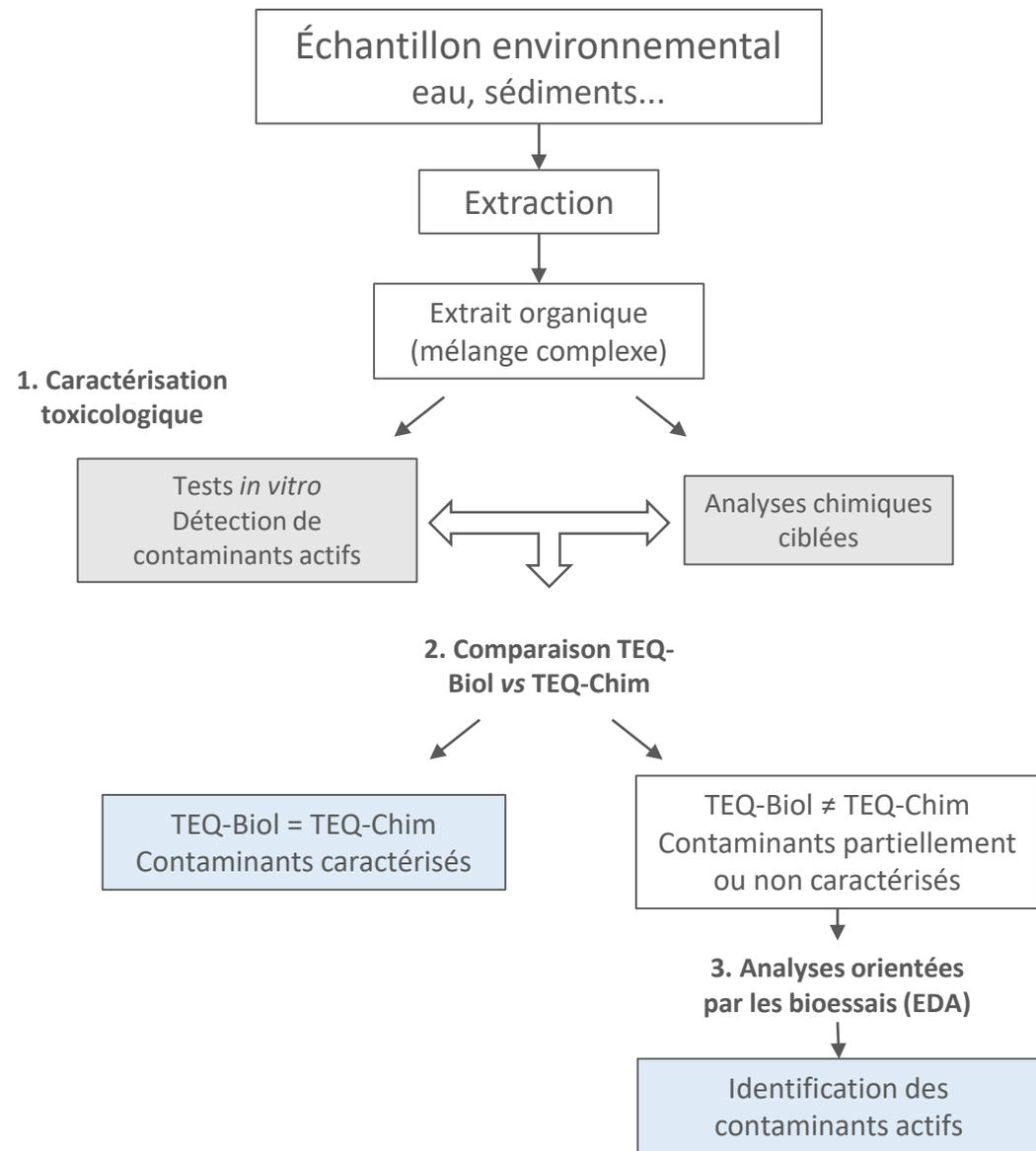
## ➤ Synergie due au RXR

- Le tributyltétain TBT se lie au PXR mais n'a pas d'effet.
- Le TBT se lie de façon covalente au RXR avec la même affinité que le ligand naturel du RXR, l'acide rétinoïque (9cis-RA).
- Lorsque le TBT est lié au RXR → **synergie** de la réponse de l'hétérodimère RXR/PXR.



## ➤ Synergie due au PXR (2 ligands) + synergie due au RXR (1 ligand) = ?

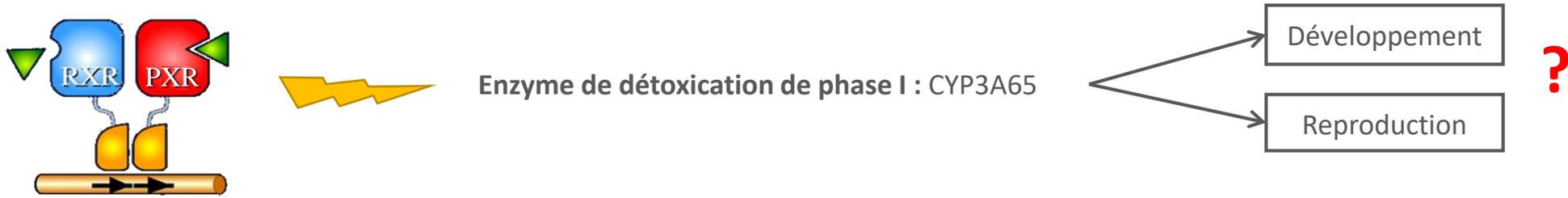
# PXR humain et échantillons environnementaux



- **Activité hPXR d'échantillons environnementaux de milieux aquatiques :**
  - Activité PXR dans les POCIS (semi-polaires et polaires)
  - Activité PXR dans les extraits d'effluents (phase soluble)
- **Analyses chimiques :**
  - Présence de pesticides (Linuron, diuron,...)
  - Mais n'expliquent pas toute l'activité PXR.

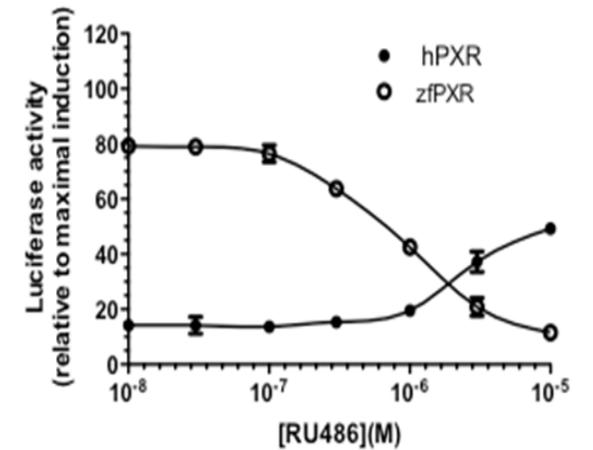
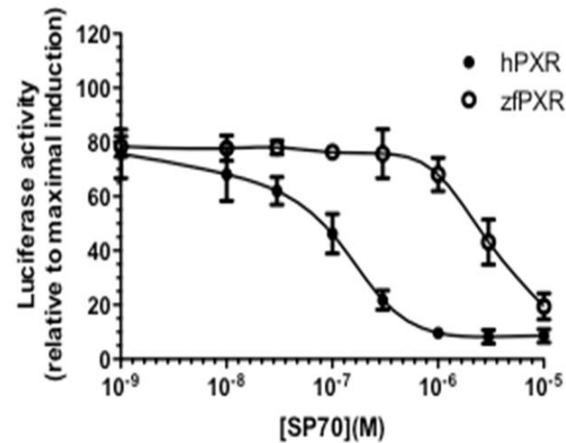
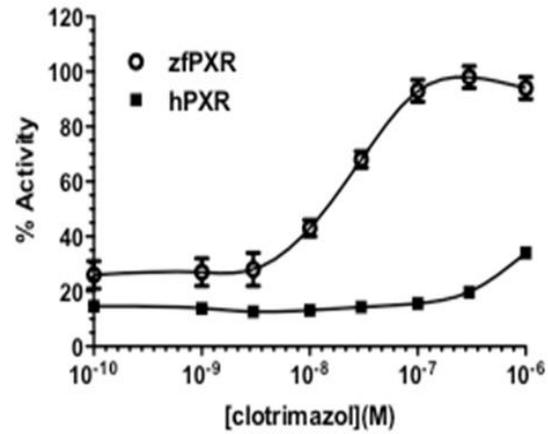
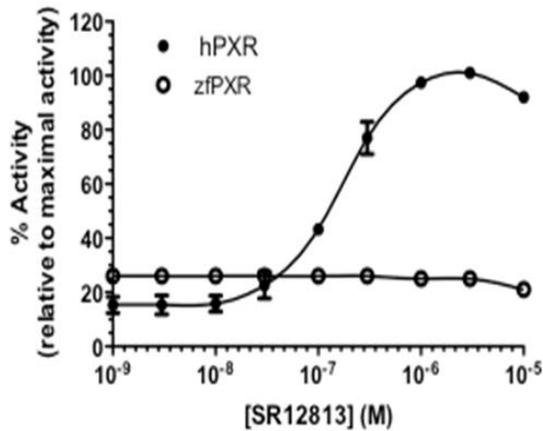
# Le récepteur *Pregnane X Receptor* poisson zèbre (zfPXR)

- Chez le poisson, l'implication de PXR dans le métabolisme n'est pas entièrement élucidée.



Lister et al, 2009

- RXR très similaires entre espèces mais différences d'activation du PXR entre humain et poisson zèbre :



Lemaire et al, 2006 ; Creusot et al, 2010 ; Moore et al, 2002 ; Delfosse et al, 2015 ; Delfosse et al, 2017

# PXR poisson zèbre : pesticides et échantillons environnementaux

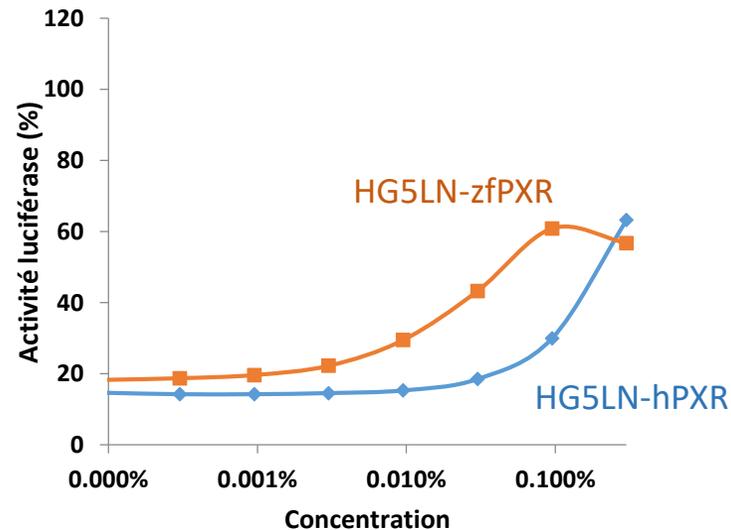
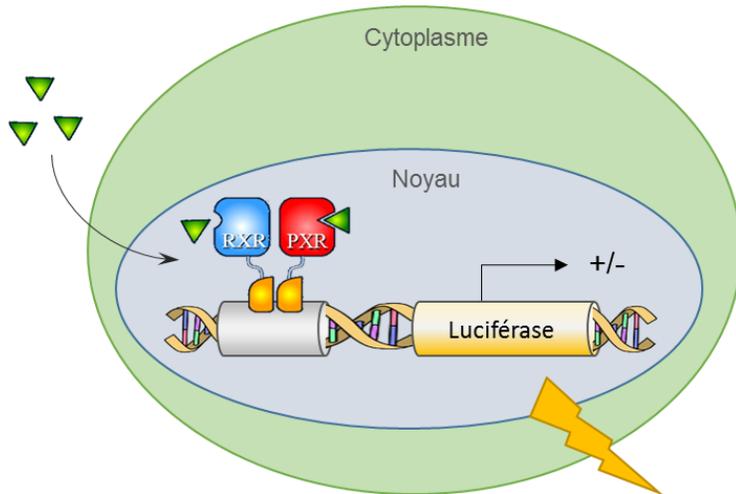
- zfPXR et pesticides

- zfPXR est activé par un plus faible nombre de pesticides que hPXR (chlorpyrifos, epoxiconazole).
- Certains d'entre eux ont une meilleure affinité pour zfPXR.

- Identifier les rôles de zfPXR dans le métabolisme du poisson.
- Modélisation du récepteur zfPXR.

- zfPXR et échantillons environnementaux

- Activité PXR d'extrait d'eau de station d'épuration sur le récepteur PXR poisson zèbre.
- Activité plus importante sur zfPXR que hPXR.



- Identifier les ligands responsables de l'activité PXR.
- Tester l'activité PXR d'autres échantillons environnementaux et de pesticides sur le zfPXR.

# Conclusion

- Le PXR humain joue des rôles clés dans la détoxification des xénobiotiques et le métabolisme des hormones, et l'altération de sa voie de signalisation par les pesticides peut mener à des effets biologiques sur les organismes exposés.
- Le rôle du PXR est peu connu chez les poissons, mais des résultats préliminaires montrent que des pesticides peuvent activer le zfPXR et certains échantillons environnementaux ont une activité zfPXR.
- D'importantes différences inter-espèces sont rapportées concernant l'activation du PXR par les xénobiotiques.
- L'utilisation de bioessais afin d'évaluer l'activité PXR d'échantillons environnementaux doit combiner des bioessais espèce-spécifiques pour caractériser au mieux l'occurrence environnementale de pesticides et d'autres substances chimiques.
- De plus, afin d'évaluer au mieux le risque que les pesticides posent sur les organismes aquatiques, il est important d'utiliser des bioessais espèce-spécifiques.

# Remerciements

## Principaux acteurs

Marina Grimaldi  
Nicolas Creusot  
Abdelhay Boulahtouf  
Lucia Toporova  
Nicolas Creusot  
Caroline Gardia-Parège  
Elina Alaterre  
Françoise Paris  
Patrick Balaguer

## Financement

**ANR** : TOXSYN 2012

**Plan Cancer Environnement** : SYNERPXR 2011, SYNERPXR 2 2014, CONTERREC 2016

**ANSES** : EVALPE 2013, XENOMIX 2016

**PNRPE** : PestR 2017, SYNEPEST 2017

## Collaborateurs

CBS (Montpellier) W. Bourguet, V. Delfosse  
INSERM (Montpellier) M. Daujat, S. Gerbal  
INERIS (Paris) S. Aït-Aïssa, F. Brion  
INRA Toxalim (Toulouse) D. Zalko, L. Lakhel  
MNHN (Paris) B. Demeneix, J.B. Fini  
OOB/M (Banyuls) V. Laudet



Merci de votre attention.

