

L'effet prolifératif des xéno-estrogènes ne peut pas être systématiquement déduit de celui observé avec le 17β-estradiol, même à structure chimique apparentée: le modèle du cancer germinale testiculaire.

Nicolas CHEVALIER^{1,2}, Rachel PAUL-BELLON¹ & Patrick FENICHEL^{1,2}



¹ Inserm U1065 - C3M – Equipe 5 - Environnement, Reproduction et Cancers Hormono-Dépendants, Nice, France
² Hôpital Universitaire de L'Archet, Service d'Endocrinologie & Diabétologie, Nice, France

Introduction

Les tumeurs germinales testiculaires sont les **cancers les plus fréquents de l'homme jeune entre 15 et 35 ans**, dont la forme histologique la plus représentée est le séminome.

Alors que la physiopathologie exacte des tumeurs germinales testiculaires demeure inconnue, de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques suggèrent le rôle d'une exposition fœtale et/ou périnatale à des perturbateurs endocriniens, en particulier à activité anti-androgénique et/ou estrogénique, présents dans notre environnement quotidien.

A partir d'une lignée séminomateuse humaine (JKT-1), qui exprime ER beta mais pas ER alpha, nous avons pu montrer que le **bisphénol A (BPA) était capable de stimuler la prolifération cellulaire à très faible concentration (10⁻⁹M), indépendamment de ER beta** (Bouskine et al., *Endocrinology*, 2008), via un récepteur non classique des estrogènes, de topographie membranaire, couplé aux protéines G (GPR30 ou GPER) (Chevalier et al., *PLoS One*, 2012).

Nous avons souhaité étudier l'effet d'autres perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques sur notre lignée de cellules séminomateuses humaines, et le comparer à celui du BPA.

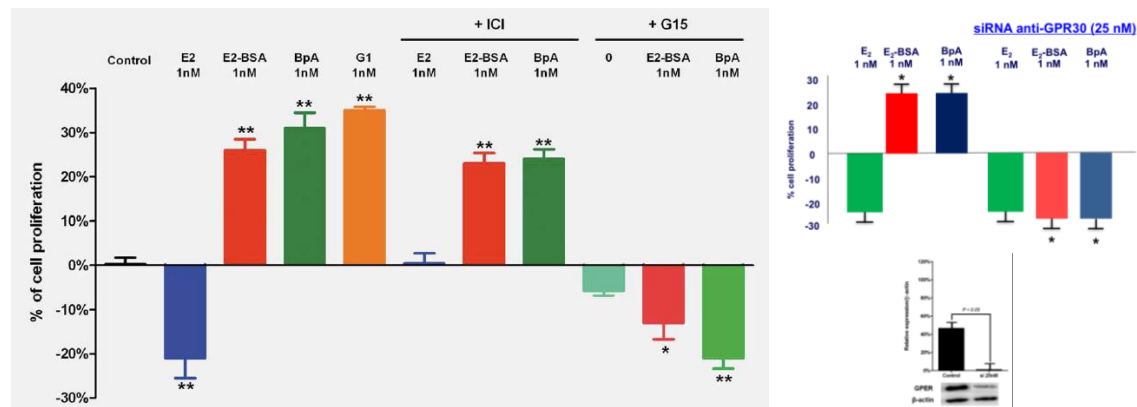
Méthodologie

Quantification de la prolifération *in vitro* de cellules séminomateuses (JKT-1) en présence de doses croissantes de 17β-estradiol (E2), de BPA, d'atrazine, de DDE (métabolite du DDT), de diéthylstilbestrol (DES) et de zéaralénone (mycotoxine), avec ou sans antagonistes spécifiques de ER beta (ICI) ou de GPR30 (G15).

Résultats

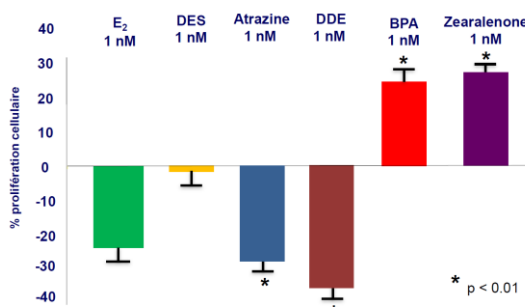
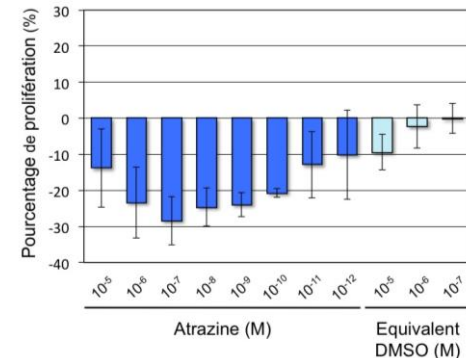
A très faibles concentrations (nM;pM), le 17β-estradiol (E2) inhibe la prolifération des cellules JKT-1 via le récepteur ER beta et le **bisphénol A stimule la prolifération de ces cellules aux mêmes concentrations via le récepteur GPR30 (ou GPER)**, ces deux molécules ayant une affinité inverse pour les deux récepteurs à ces faibles concentrations.

Cet effet du BPA est complètement aboli en présence de G15, un antagoniste spécifique de GPR30, ou après invalidation sélective de GPR30 par un siRNA.



Nous avons pu montrer que l'atrazine, un herbicide de nature estrogénomimétique, reproduit l'effet inhibiteur de E2 sur la prolifération cellulaire selon une courbe dose-réponse linéaire.

La signalisation de l'atrazine implique le récepteur membranaire GPR30, comme pour le BPA (effets inhibés par G15), mais avec un effet inverse, suggérant donc une interaction entre GPR30 et ER beta.



Dans notre modèle, d'autres molécules à faibles concentrations déterminent un effet neutre sur la prolifération cellulaire (DDE), inhibiteur comme E2 (atrazine, DDE) ou stimulant comme le BPA (zéaralénone), alors même qu'elles possèdent toutes une structure chimique proche de celle des estrogènes, l'effet dépendant du récepteur impliqué.

Conclusions

Ces résultats indiquent qu'au sein d'un même modèle cellulaire, des perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques n'induisent pas le même effet que le 17β-estradiol sur la prolifération cellulaire en raison: 1/ de plusieurs récepteurs aux estrogènes; 2/ de recrutement de voies de signalisation différentes; 3/ de la possibilité de cross-talk entre récepteurs aux estrogènes. Ceci illustre les difficultés pour prédire a priori l'effet toxique d'une substance organique sur sa seule structure chimique.