

L'atrazine inhibe la prolifération *in vitro* de cellules séminomateuses humaines via une interaction entre récepteur aux estrogènes nucléaire classique (ER beta) et membranaire non classique (GPER/GPR30).

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), mais par un récepteur non classique des estrogènes, de topographie membranaire, couplé aux protéines G (GPR30 ou GPER) (Chevalier et al., *PLoS One*, 2012).

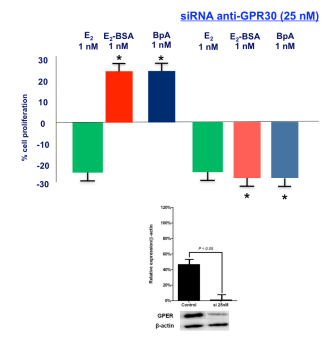
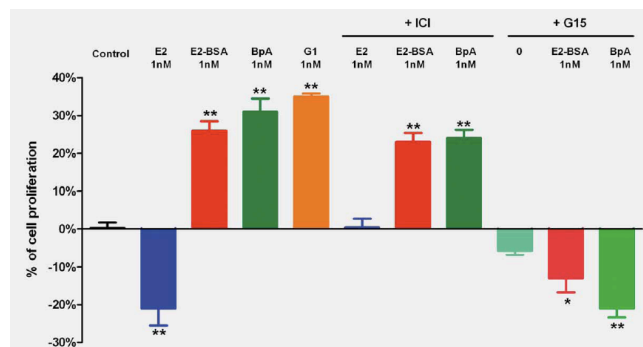
L'atrazine est un herbicide interdit en Europe depuis 2002 du fait d'une activité estrogéno-mimétique. Elle a été récemment impliquée dans le cancer de l'ovaire, via un mécanisme GPR30-dépendant. Nous avons étudié son effet sur la prolifération des cellules séminomateuses humaines.

Méthodologie

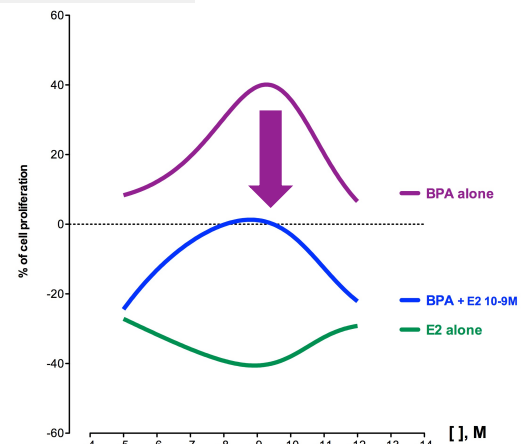
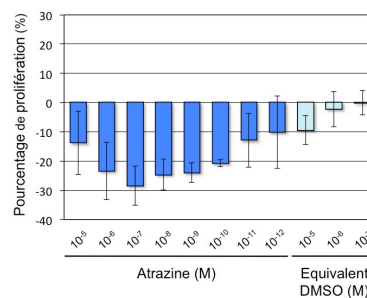
Quantification de la prolifération *in vitro* de cellules séminomateuses (JKT-1) en présence de doses croissantes de 17bêta-estradiol (E2), de bisphénol A et d'atrazine, avec ou sans antagonistes spécifiques de ER beta (ICI) ou de GPR30 (G15), afin de déterminer l'affinité respective du BPA et de l'atrazine pour ER beta et GPR30.

Résultats

A très faible concentration, (nM;pM), E2-BSA (un conjugué de E2 qui ne traverse pas la membrane plasmique), tout comme le **bisphénol A, stimulent la prolifération des cellules JKT-1**. Cet effet est complètement aboli en présence de G15, un antagoniste spécifique de GPR30, ou après inactivation sélective de GPR30 à l'aide d'un siRNA. En revanche, ICI-182,780 ne modifie pas l'effet observé avec E2-BSA ou le BPA.



Dans notre modèle, nous avons confirmé qu'à faibles concentrations (10⁻⁹M) le BPA était très affiné pour GPR30 mais pas pour ERbeta, E2 présentant une affinité inverse, expliquant ainsi les courbes dose-réponse observées, en U inversé (courbes non monotones), en miroir l'une de l'autre.



L'atrazine 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 ERbeta (comme récemment montré dans le cancer de l'ovaire avec ERalpha par Maggiolini et al.).

Conclusions

Nous montrons donc que deux perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques sont capables d'interagir avec un même récepteur (GPR30), mais en conditionnant des effets opposés sur la prolifération cellulaire, en raison d'un cross-talk entre récepteurs nucléaires classiques et membranaires non classiques. Ceci illustre parfaitement les difficultés pour prédire a priori l'effet toxique d'une substance organique sur sa seule structure chimique.