



HAL
open science

L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes

Pascal Carato

► **To cite this version:**

Pascal Carato. L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes: Évaluation de l'activité sur différents récepteurs nucléaires de dérivés halogénés du bisphénol A, des parabènes et de leur implication dans la croissance tumorale. Les cahiers de la Recherche: Santé, Environnement, Travail, 2023, 22, pp.25-26. anses-04538224

HAL Id: anses-04538224

<https://anses.hal.science/anses-04538224>

Submitted on 15 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes

Évaluation de l'activité sur différents récepteurs nucléaires de dérivés halogénés du bisphénol A, des parabènes et de leur implication dans la croissance tumorale

Pascal CARATO, Université de Poitiers, UFR de médecine et de pharmacie

Équipes partenaires : **Patrick Balaguer**, IRCM-Inserm U1194-ICM, Montpellier – **Xavier Coumoul**, Université Paris Cité, Inserm T3S UMR-S 1124, Paris

Projet de recherche en cours depuis 2020 (durée : 40 mois) – Financement ITMO Cancer : 200.000 €–
Contact : pascal.carato@univ-poitiers.fr

Mots-clés : tumeur, cancer, in vitro, sein, prostate, foie, colon, métabolisme, récepteur nucléaire, bisphénol A, perturbateur endocrinien, composé halogéné, prolifération, multiplication cellulaire, métabolite, ligand, criblage, luciférase, phénotype

Depuis 2016, le bisphénol A (BPA) est considéré par l'Agence européenne des produits chimiques (EFSA) comme une « substance extrêmement préoccupante ». Auparavant utilisé massivement, il est aujourd'hui interdit dans la fabrication de certains produits (ex. plastiques alimentaires ou non alimentaires) en raison de ses propriétés reprotoxiques. Il est suspecté d'entraîner des effets non seulement sur la fertilité, mais aussi sur le risque de cancers hormono-dépendants.

Comme d'autres perturbateurs endocriniens, tels les parabènes, le BPA possède des activités œstrogéniques et anti-androgéniques. Sur le plan moléculaire, ces substances peuvent interagir avec les récepteurs nucléaires, protéines qui transmettent pour la plupart des signaux hormonaux dans les cellules. Or, des études récentes suggèrent que les métabolites

ou dérivés⁶⁴ de ces substances pourraient également jouer un rôle, notamment dans la croissance tumorale.

L'ubiquité des perturbateurs endocriniens

L'ubiquité du BPA et des parabènes est bien réelle dans l'environnement. Par exemple, ces molécules sont difficiles à éliminer complètement au niveau des stations de traitement des eaux usées. Lors de la désinfection de l'eau par le chlore, elles se transforment chimiquement en dérivés chlorés. Or, à ce stade du traitement des eaux, le milieu contient aussi des ions hypobromites, qui réagissent avec le BPA ou les parabènes en produisant des dérivés bromés. De ce fait, après retraitement, l'eau devient « contaminée » par un ensemble de composés incluant non seulement des bisphénols et des parabènes, mais aussi leurs dérivés chlorés et bromés. Bien que peu étudiée, l'apparition de ces dérivés est loin d'être anodine sur les plans environnemental et sanitaire, si l'on prend en compte les propriétés de leurs précurseurs chimiques.

Les BPA et ses dérivés

Les dérivés partiellement chlorés du Bisphénol A (mono et dichloro-BPA) ont des activités œstrogéniques comparables à celles du BPA. Ils favorisent la prolifération des cellules épithéliales (incluant celles des cellules cancéreuses) en interagissant avec le récepteur ER α . Les dérivés tri- et tétra-chlorés du Bisphénol A (Cl $_x$ BPA) sont des activateurs du récepteur PPAR γ (contrairement au BPA) ce qui pourrait favoriser l'obésité et le diabète de type 2.

Les dérivés mono- et di-bromés du Bisphénol A (Br $_x$ BPA) montrent également des activités œstrogéniques et la bromation a pour conséquence, un gain de lipophilie. En résumé, la réaction chimique d'halogénéation des bisphénols aboutit à une « double peine » caractérisée par un potentiel œstrogénique et une concentration potentielle péri-tumorale liée

⁶⁴ Considérés *a priori* comme « inactifs ».

au microenvironnement adipocytaire des tumeurs. Les dérivés tri- et tétra-bromés du Bisphénol A (BrxBPA) sont des activateurs du récepteur PPAR γ (contrairement au BPA).

Le projet de recherche : Halocomendis

Concernant les perturbateurs endocriniens, la très grande majorité des études biologiques sont centrées sur les effets phénotypiques⁶⁵ et pharmacologiques des molécules originelles et non sur leurs métabolites. Il n'existe, à ce jour, aucune étude criblant leurs composés et dérivés qu'ils soient bromés ou chlorés.

Dans ce projet, la synthèse des dérivés chlorés et bromés du BPA ainsi que des parabènes⁶⁶ permettra de comparer leurs activités sur plusieurs cibles potentielles⁶⁷ afin de déterminer leurs activités cancérogènes.

Méthodologie

Le projet Halocomendis se découpe donc en trois parties :

1. La synthèse chimique des composés halogénés du BPA, des parabènes et des dérivés conjugués chlorés du BPA ;
2. L'évaluation biologique *in vitro* de ces molécules sur les récepteurs des estrogènes (ER α et ER β), le récepteur des androgènes (AR), les récepteurs des xénobiotiques (PXR et CAR) et le récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes γ (PPAR γ) ;
3. La détermination de l'effet de ces molécules sur deux étapes clés de la tumorigenèse (apparition et progression).

La synthèse de molécules a permis de préparer environ 60 molécules avec les dérivés chlorés, bromés du BPA et des parabènes.

Résultats préliminaires

Certains dérivés conjugués des BrxBPA présentent des effets agonistes vis à vis du récepteur PPAR γ , ainsi les conjugués (glucuro et sulfo) des composés chlorés du BPA ont également été synthétisés. Tous ces composés ont été évalués par l'équipe de Patrick Balaguer sur des récepteurs nucléaires.

Les parabènes (propyls) ont présenté de faibles activités œstrogéniques et anti-androgéniques. Leur halogénéation a dans l'ensemble diminué ces activités.

Le BPA présente des activités œstrogéniques et anti-androgéniques. C'est aussi un activateur des récepteurs PXR et CAR mais sans effet sur le récepteur PPAR γ .

Nos résultats préliminaires ont montré que l'halogénéation a des effets variables sur l'activation des différents récepteurs nucléaires cibles du BPA. L'halogénéation partielle (formes mono- et di-halogénées) diminue (CAR), maintient (ER α , ER β) ou augmente légèrement (PXR) l'activité du BPA sur différents récepteurs nucléaires. Au contraire, cette halogénéation diminue l'activation du récepteur CAR et est sans effet sur le récepteur PPAR γ . L'halogénéation forte (formes tri et tétra-halogénées) annule (CAR), diminue (ER α , ER β , AR, PXR) ou augmente l'activité du BPA (PPAR γ).

Ces premiers résultats illustrent bien l'importance de prendre en compte le métabolisme des substances comme le BPA notamment sur le long terme de par les activités différentielles que peuvent présenter ces métabolites (parfois présentés comme des produits inactivés).

⁶⁵ Cytotoxique et génotoxique.

⁶⁶ Avec des puretés supérieures à 98%.

⁶⁷ Récepteurs nucléaires ER α , ER β , ERR γ , AR, TR α , TR β , PXR, CAR et PPAR γ .