

De fait, la lymphopénie T est une cause importante de morbidité et mortalité après chimiothérapie. Fait important, en raison du mode de reconnaissance de l'antigène par les cellules T, leurs spécificités antigéniques diffèrent d'un individu à l'autre, interdisant de fait la transplantation non syngénique de lymphocytes T. Deux solutions de principe s'offrent donc pour remédier à la lymphopénie postchimiothérapie : reconstituer la fonction thymique *in vivo*, ou générer *in vitro* un répertoire T à partir de précurseurs hématopoïétiques. Malgré des progrès récents [13], la seconde solution reste une perspective encore lointaine, notamment parce que le répertoire qui se doit d'être adapté au soi antigénique diffère pour chaque individu. Ceci renforce l'importance de travaux qui visent à identifier de nouvelles voies de reconstitution de la fonction thymique chez l'adulte. En ce sens, malgré ses incertitudes et les questions qu'elle soulève, et même si les multiples effets de l'IL-22 sont autant d'obstacles à

son utilisation thérapeutique éventuelle, l'étude de Dudakov *et al.* [1] ouvre une piste novatrice et originale dans la recherche d'une solution au problème de la régénération de la spécificité des lymphocytes T. ♦

Interleukin 22 may represent a new therapeutic tool towards thymic regeneration *in vivo*

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, *et al.* Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science* 2012 ; 336 : 91-5.
- Paul WE. *Fundamental Immunology*, 6th ed. Philadelphia : Lippincott-Williams and Wilkins, 2008.
- Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol* 2010 ; 11 : 666-73.
- Nitta T, Murata S, Ueno T, *et al.* Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Adv Immunol* 2008 ; 99 : 59-94.
- Williams KM, Hakim FT, Gress RE. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Semin Immunol* 2007 ; 19 : 318-30.
- Hollander GA, Krenger W, Blazar BR. Emerging strategies to boost thymic function. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 443-53.
- Heng TS, Chidgey AP, Boyd RL. Getting back at nature: understanding thymic development and overcoming its atrophy. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 425-33.
- Calder AE, Hince MN, Dudakov JA, *et al.* Thymic involution: where endocrinology meets immunology. *Neuroimmunomodulation* 2011 ; 18 : 281-9.
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 383-90.
- Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, *et al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012 ; 37 : 339-50.
- Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 21-7.
- Den Braber I, Mugwagwa T, Vriskoop N, *et al.* Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. *Immunity* 2012 ; 36 : 288-97.
- Dervovic D, Zuniga-Pflucker JC. Positive selection of T cells, an *in vitro* view. *Semin Immunol* 2010 ; 22 : 276-86.
- Fry TJ, Mackall CL. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J Immunol* 2005 ; 174 : 6571-6.

NOUVELLE

Vers des bisphénols sans effets hormonaux

Patrick Balaguer¹, Vanessa Delfosse², Marina Grimaldi¹, William Bourguet²

Très présent dans notre environnement domestique, le bisphénol A (BPA) est suspecté d'induire des effets hormonaux chez l'homme. Les interdictions effectives ou à venir frappant la production et la commercialisation d'objets à usage alimentaire contenant du BPA incitent les industriels du plastique à développer des molécules de substitution. Des résultats récents décrivant pour la première fois le mode d'action des bisphénols à l'échelle atomique devraient permettre la syn-

thèse de nouveaux composés conservant leurs caractéristiques industrielles, mais dénués de propriétés hormonales.

Le bisphénol A

Les bisphénols (Figure 1A) forment une grande famille de composés chimiques utilisés dans la fabrication de nombreux produits de consommation courante. Produits à plus de trois millions de tonnes par an, le BPA entre dans la composition des plastiques et des résines. Il est uti-

lisé par exemple dans la fabrication de récipients alimentaires et d'emballages. On le trouve également dans les films de protection à l'intérieur des canettes et des boîtes de conserve, ou encore sur les tickets de caisse où il est utilisé comme révélateur. De nombreuses applications industrielles font appel à d'autres bisphénols tels que le bisphénol AF (BPAF) pour la fabrication de membranes perméables aux gaz ou encore le bisphénol C (BPC) dans l'élaboration de

¹Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Inserm U896, Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle Paul Lamarque, Université Montpellier 1, 34298 Montpellier, France.

²Centre de biochimie structurale, Inserm U1054, CNRS UMR 5048, Universités Montpellier 1 et 2, 29, rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France. william.bourguet@cbs.cnrs.fr

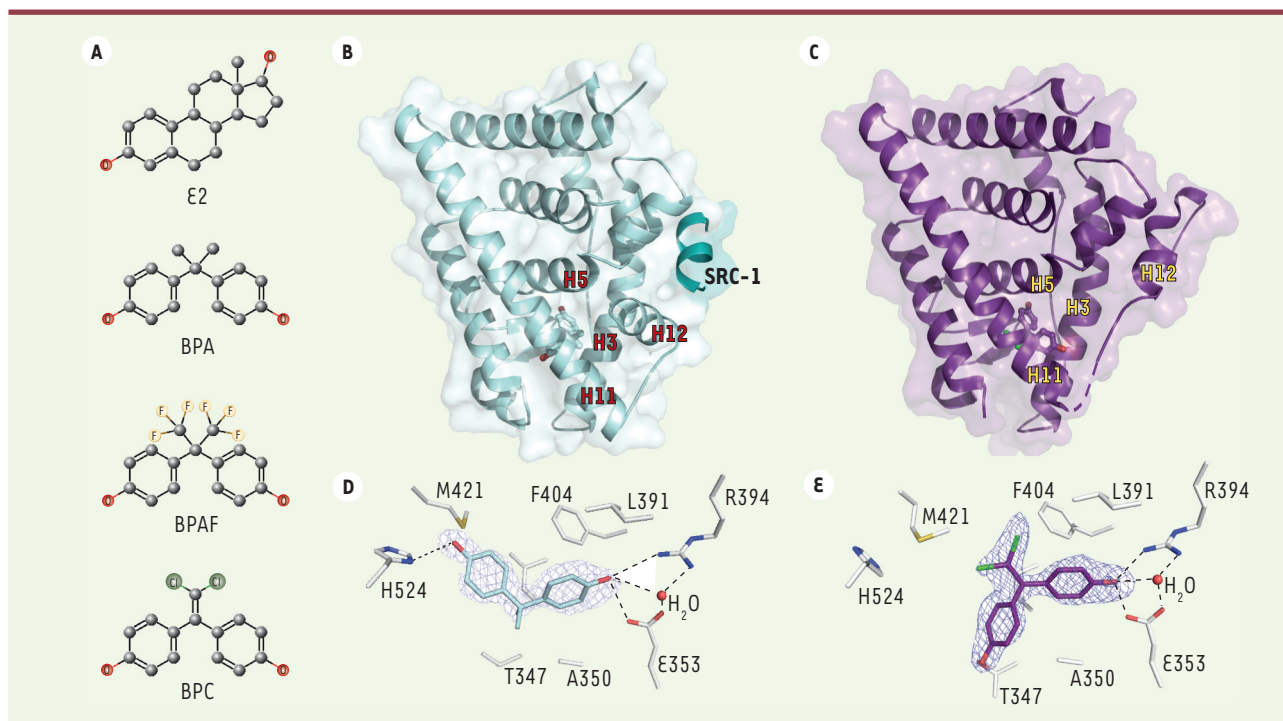


Figure 1. Structure des bisphénols et de leur domaine d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes. **A.** Structures chimiques de l'estradiol (E₂), du bisphénol A (BPA), du bisphénol AF (BPAF) et du bisphénol C (BPC). **B.** Forme agoniste du HBD du récepteur ERα humain en complexe avec le BPA et un fragment peptidique du coactivateur SRC-1 (*steroid receptor coactivator*) contenant le motif LXXLL. **C.** Forme antagoniste du HBD de ERα en complexe avec le BPC. **D.** et **E.** Détail des principales interactions du BPA et du BPC avec les résidus de la poche de liaison du ligand de ERα. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des pointillés noirs.

polymères résistants au feu. De nombreuses études ont montré que le BPA induit des effets néfastes sur la reproduction, le développement et le métabolisme d'animaux de laboratoires [1], et ce composé est fortement suspecté d'avoir les mêmes conséquences chez l'homme [2]. Des analyses épidémiologiques suggèrent ainsi que l'exposition au BPA pourrait augmenter l'incidence de l'obésité [3]. Par ailleurs, des taux significatifs de BPA ont été mesurés dans le sang, les urines et le placenta humains. La source majeure d'exposition semble être la nourriture contaminée par des molécules de BPA libérées des contenants alimentaires [4], mais une étude récente a montré que le BPA pouvait aussi être absorbé par la peau [5]. En conséquence, la fabrication et la commercialisation des biberons produits à base de BPA sont interdites depuis janvier 2011 en France, et cette inter-

diction sera étendue au 1^{er} juillet 2015 à tout autre conditionnement, contenant ou ustensile à usage alimentaire.

Pourquoi le BPA est-il toxique ?

Les bisphénols sont considérés comme des perturbateurs endocriniens capables d'activer certains récepteurs cellulaires en mimant l'action d'hormones naturelles [6], principalement le 17β-estradiol (E₂) qui est le ligand physiologique des récepteurs des œstrogènes ERα et ERβ. L'interaction de E₂ avec ERα et ERβ induit la transcription de gènes importants pour la croissance et la maintenance de nombreux tissus, tels que la glande mammaire, l'utérus, les os, le système cardiovasculaire ou encore le système nerveux central. En se substituant à E₂, les bisphénols se comportent comme des leurres hormonaux capables d'activer les récepteurs de manière non contrôlée. L'utilisation de lignées cellulaires, telles

que MCF-7 (cancer du sein) ou HeLa (cancer du col de l'utérus), a permis de mettre en évidence le caractère agoniste partiel des bisphénols A, AF et C [7]. Ces composés sont, par exemple, capables d'activer de façon complète la croissance cellulaire dans la lignée MCF-7 mais, contrairement à l'hormone naturelle, ils n'activent que partiellement l'expression de la luciférase placée sous le contrôle d'un promoteur œstrogénique dans la lignée HeLa. L'utilisation de récepteurs mutés a permis de montrer que les régions des récepteurs activées par la liaison des bisphénols diffèrent de celles activées par E₂. Comme les autres membres de la famille des récepteurs nucléaires d'hormones, ERα et ERβ possèdent deux fonctions d'activation transcriptionnelle : une localisée dans la région amino-terminale (AF-1), l'autre située au niveau du domaine carboxy-terminal (AF-2) qui contient également le domaine de liaison

à l'hormone. Contrairement à E_2 , les bisphénols activent peu (BPA) ou pas du tout (BPC) la fonction AF-2, leur activité étant essentiellement portée par la fonction AF-1 [7]. L'ensemble de ces résultats cellulaires suggèrent que les bisphénols pourraient ne pas reproduire tous les effets de E_2 dans les différents tissus ciblés et soulignent l'importance du choix des tests biologiques dans l'évaluation de l'activité hormonale des bisphénols.

Quel est le mécanisme d'action du BPA au niveau moléculaire ?

De nombreuses structures cristallographiques du domaine carboxy-terminal (HBD, *hormone-binding domain*) de ER α et ER β en complexe avec E_2 ou avec des ligands pharmaceutiques agonistes ou antagonistes, ont été résolues. Elles ont révélé une architecture composée essentiellement de 12 hélices α (H1-H12) repliées de manière à générer une cavité hydrophobe où vient se nicher le ligand. Dans les structures avec des ligands agonistes comme E_2 , la dernière hélice du domaine (H12) adopte une conformation dite active engendrant la formation d'un sillon hydrophobe qui permet l'interaction avec les motifs hélicoïdaux LXXLL (L étant une leucine et X n'importe quel acide aminé) des coactivateurs. En présence d'antagonistes, tels que le tamoxifène utilisé dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant, l'hélice H12 est déplacée et ne permet plus le recrutement de coactivateurs.

La résolution des structures cristallographiques du HBD de ER α en complexe avec les trois bisphénols a révélé des mécanismes d'interaction permettant de mieux comprendre leur mode d'action à l'échelle atomique [7]. Alors que les structures avec le BPA et le BPAF présentent la forme agoniste du récepteur (Figure 1B), le complexe avec le BPC adopte une conformation antagoniste (Figure 1C), en accord avec les résultats des tests cellulaires montrant le caractère antagoniste AF-2 de ce bisphénol. Par ailleurs, ces structures

mettent en évidence deux modes de liaison des bisphénols. Le BPA établit des interactions similaires à celles qui sont observées avec E_2 , les deux groupements hydroxyles formant des liaisons hydrogènes avec trois résidus situés de part et d'autre du site de liaison : His⁵²⁴ (H11) d'un côté, et Glu³⁵³ (H3) et Arg³⁹⁴ (H5) de l'autre (Figure 1D). Le BPC quant à lui présente un mode de liaison différent puisque l'un des phénols s'oriente vers l'hélice H12, formant une nouvelle liaison hydrogène avec la Thr³⁴⁷ (H3) (Figure 1E).

Vers le développement de substituts du BPA

Ces informations structurales ont ensuite été utilisées pour développer un outil de criblage virtuel qui pourrait prédire le mode de liaison de n'importe quel bisphénol aux récepteurs des œstrogènes, tout en évaluant l'effet agoniste ou antagoniste de la molécule ainsi que son affinité. Pour cela, le serveur @TOME-2 [8] utilise les structures existantes de ER α et ER β déposées dans la *protein data bank* (PDB) et intègre également les nouvelles structures (celles avec les bisphénols par exemple). Il les classe en deux groupes selon leur conformation agoniste ou antagoniste, et génère ainsi une banque interne de structures de complexes protéines-ligands. Ces structures expérimentales sont alors utilisées par le serveur comme des « ancrs d'amarrage » où les ligands contenus dans les structures servent de modèles pour positionner les nouveaux composés. La plus grande variété possible en termes de diversité chimique des ligands contenus dans la banque est donc requise. Ainsi la résolution des structures avec le BPA, le BPAF et le BPC permet de positionner plus précisément les nouvelles molécules de bisphénols. Les affinités des ligands pour les formes agoniste et antagoniste des récepteurs sont ensuite évaluées à l'aide de différentes fonctions de scores. Cette approche bioinformatique a été validée en comparant les affinités prédites

de sept bisphénols pour ER α et ER β à celles mesurées expérimentalement. Non seulement le serveur a été capable de prédire les bonnes orientations des bisphénols, mais il a également évalué des affinités d'interaction (BPAF > BPC > BPB > BPA > BPE > BPF > BPS) en accord avec le classement expérimental. Cette approche *in silico* a ensuite été étendue au récepteur des androgènes [9] et au récepteur apparenté aux récepteurs des œstrogènes γ [10] (deux cibles secondaires des bisphénols), avec des résultats confirmés expérimentalement.

Conclusion

En associant des approches complémentaires de biologie cellulaire, de biologie structurale et de bioinformatique, cette étude montre avec une précision encore inégalée comment les bisphénols interagissent avec les récepteurs hormonaux et modulent leur activité. Cette connaissance des mécanismes de reconnaissance bisphénol-récepteurs offre des bases rationnelles permettant de modifier la structure chimique du BPA afin qu'il perde sa capacité d'interaction avec les récepteurs d'hormones. Actuellement limité au criblage virtuel des bisphénols sur certains récepteurs humains, ce serveur devrait, à terme, permettre de prédire le caractère perturbateur endocrinien de différentes familles de xénobiotiques sur les principaux récepteurs hormonaux de différentes espèces. L'étude se poursuit donc pour mettre au jour les structures cristallographiques avec d'autres perturbateurs endocriniens tels que les alkylphénols, les pesticides, les parabènes ou encore les benzophénones, et ainsi étendre les capacités du serveur @TOME-2. Comme dans le cas des bisphénols, ces informations permettront d'orienter la recherche et la synthèse de nouveaux composés aux propriétés industrielles intactes, mais dépourvus de propriétés hormonales. \diamond

Towards bisphenols without hormonal effects



RÉFÉRENCES

1. Richter CA, Birnbaum LS, Farabolini F, et al. *In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007 ; 24 : 199-224.
2. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol* 2009 ; 304 : 55-62.
3. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol a concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 2012 ; 308 : 1113-21.
4. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, et al. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 116-27.
5. Zalko D, Jacques C, Duplan H, et al. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere* 2011 ; 82 : 424-30.
6. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 56-69.
7. Delfosse V, Grimaldi M, Pons JL, et al. Structural and mechanistic insights into bisphenols action provide guidelines for risk assessment and discovery of bisphenol A substitutes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 14930-5.
8. Pons JL, Labesse G. @TOME-2: a new pipeline for comparative modeling of protein-ligand complexes. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 37 : W485-91.
9. Paris F, Balaguer P, Terouanne B, et al. Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. *Mol Cell Endocrinol* 2002 ; 193 : 43-9.
10. Okada H, Tokunaga T, Liu X, et al. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 32-8.

NOUVELLE

Épines dendritiques et traduction locale Zones de convergence des syndromes de Down et de l'X fragile

Laura Daroles, Isabelle Caillé

Épines dendritiques, traduction locale et déficits intellectuels

Les épines dendritiques sont de petites protrusions des dendrites de certains neurones, sites de réception et d'intégration de signaux synaptiques [11] (→). Elles jouent un rôle clé

dans la fonction synaptique et la plasticité neuronale. Des anomalies de la morphologie des épines ont été décrites dans de nombreux syndromes de déficit intellectuel [1], en particulier, dans le syndrome de Down ou trisomie 21, et le syndrome de l'X fragile, les deux formes de retards mentaux d'origine génétique les plus répandues [12-14].

Les épines dendritiques possèdent une machinerie de traduction qui leur est propre, ce qui permet la traduction locale de certains ARNm à l'échelle synaptique. Ce processus de traduction locale est essentiel aux modifications synaptiques qui sont à la base de l'apprentissage et de la mémoire [2].

Des dysfonctionnements de la traduction locale synaptique ont été impliqués dans certaines formes de déficits intellectuels [1]. En particulier, le syndrome de l'X fragile est dû à l'extinction du gène *FMRI* codant pour la *fragile X mental retardation protein* (FMRP). FMRP est un régulateur clé de la traduction locale et son absence provoque des défauts de la traduction de certains ARNm synaptiques entraînant des défauts de plasticité synaptique et de morphogenèse des épines [3,12].

Le syndrome de Down résulte de la présence d'une troisième copie du chromosome 21 dans les cellules, entraînant la surexpression des gènes qu'il porte. Cette maladie se caractérise par des anomalies touchant de nombreux systèmes avec des défauts cognitifs particulièrement marqués. De manière similaire au syndrome de l'X fragile, ces anomalies s'accompagnent de défauts de la morphologie des épines et de la plasticité synaptique [4]. Le gène *DSCR1* (*Down syndrome critical region 1*), localisé sur le chromosome 21, est fortement exprimé dans le cerveau [5].

UMR CNRS 7102, équipe développement et plasticité des réseaux neuronaux, université Pierre et Marie Curie (UPMC), 9, quai Saint Bernard, 75005 Paris, France.
laura.daroles@snv.jussieu.fr
isabelle.caille@snv.jussieu.fr

DSCR1 appartient à la famille des calcipresines, qui inhibent les calcineurines. La surexpression cérébrale de *DSCR1* chez des souris transgéniques induit les caractéristiques comportementales et synaptiques du syndrome de Down, ce qui suggère que *DSCR1* joue un rôle essentiel dans le déficit intellectuel lié à la pathologie [6, 13]. Cependant, jusqu'à récemment, les mécanismes moléculaires liant *DSCR1* au déficit intellectuel demeuraient inconnus. L'article de Wang et al. [7] éclaire ce problème en s'intéressant à la fonction de *DSCR1* dans la morphogenèse des épines et la traduction locale.

DSCR1 régule la morphogenèse des épines et interagit avec FMRP

En utilisant des stratégies de perte ou gain de fonction de *DSCR1* dans des neurones en culture ou dans le cerveau de souris transgéniques, les auteurs montrent que *DSCR1* régule la densité