

Inserm Ile-de-France : les nouvelles structures de recherche 2007



En 2005, l'Inserm et *L'Actualité Chimique* ont décidé de nouer des relations de partenariat. L'importance de l'aspect moléculaire des mécanismes à l'œuvre dans les organismes vivants – et particulièrement chez l'Homme – justifie des efforts croissants des laboratoires de l'Inserm pour, par exemple, appuyer des approches thérapeutiques ou pharmacologiques nouvelles. C'est ce qui est à l'origine du partenariat, dans lequel *L'Actualité Chimique* s'ouvre à la publication des recherches correspondantes et diffuse les informations sur les progrès à l'interface chimie/biologie.

Les nouvelles structures de recherche (laboratoires ou groupements de recherche) créées par l'Inserm en Ile-de-France au 1^{er} janvier 2007 ont fait l'objet d'une présentation formelle au cours de la journée du 12 décembre 2006. Il a été convenu que *L'AC* accompagnerait cette opération en informant ses lecteurs sur celles de ces structures dont les programmes font largement appel à la chimie. L'un des buts de cette information est en direction des laboratoires de chimie – qui voient ainsi les nouvelles tendances des recherches de l'Inserm à l'interface.

C'est dans ce contexte qu'est publiée la note de Jean-François Savouret, Robert F. Casper et Marc Poirot ci-dessous. Cinq autres présentations devraient être publiées dans les tout prochains numéros. Ces premiers articles traitent davantage de projets que de résultats. Ultérieurement, un suivi d'information pourra être assuré par la

présentation de résultats de certains de ces nouveaux laboratoires que leurs auteurs jugeraient proches des sciences chimiques.

Paul Rigny, rédacteur en chef

Le resvératrol et ses dérivés

Une nouvelle famille d'antagonistes du récepteur AhR

Jean-François Savouret, Robert F. Casper et Marc Poirot

Résumé

Le phytoestrogène resvératrol (3,4',5-trihydroxystilbène) a été identifié comme antagoniste compétitif du récepteur de la dioxine et des arylhydrocarbures (AhR). Ces polluants de l'environnement sont responsables du développement ou de l'aggravation de la perturbation endocrine, de certains cancers et de phénomènes inflammatoires. Le resvératrol présentant un intérêt thérapeutique contre ces effets, une série de dérivés du resvératrol plus sélectifs pour le AhR mais sans affinité pour le récepteur α des œstrogènes a ensuite été développée. Une troisième génération de ligands sélectifs du AhR est en préparation ; elle visera à favoriser les interactions inhibitrices du AhR avec le facteur de transcription NF- κ B, dans le but de développer des molécules à activité anti-inflammatoire.

Mots-clés

Resvératrol, dioxine, tabac, cancer, récepteur.

Abstract

Resveratrol and its derivatives: a new family of antagonists of the aryl hydrocarbon receptor

The phytoestrogen resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) has been identified as a competitive antagonist of the aryl hydrocarbon and dioxin receptor (AhR). These environmental toxicants are involved in the development or aggravation of endocrine disruption, cancers and inflammatory diseases. Resveratrol displays a promising preventive therapeutical effects against these compounds, so a series of selective derivatives of resveratrol with higher affinity for the AhR but none for the estrogen receptor α has been developed. A third generation of selective AhR modulating ligands is now being designed, with the aim to elicit inhibitory interactions between AhR and the transcription factor NF- κ B. Such molecules should present anti-inflammatory properties.

Keywords

Resveratrol, dioxin, tobacco, cancer, receptor.

Notre équipe⁽¹⁾, en association avec le professeur Robert F. Casper, a identifié le polyphénol phytoestrogène resvératrol (3,4',5-trihydroxystilbène) en tant qu'antagoniste (ou agoniste nul) compétitif du récepteur de la dioxine et des arylhydrocarbures (AhR) [1]. Ce récepteur reconnaît, entre autres, des molécules polluantes de l'environnement comme les dioxines et les hydrocarbures cancérigènes du tabac (benzo[a]pyrène) qui sont responsables du développement ou de l'aggravation de la perturbation endocrinienne, de certains cancers et de phénomènes inflammatoires (athérosclérose, ostéoporose, troubles cutanés ou respiratoires). Réduire l'exposition de la population aux polluants xénobiotiques activateurs du récepteur AhR sera long et difficile, d'où l'intérêt d'un traitement antagoniste.

Le resvératrol inhibe les effets transcriptionnels et post-transcriptionnels du AhR sur ses gènes cibles tels que le cytochrome P450 1A1 (responsable majeur du stress oxydant), la cytokine pro-inflammatoire interleukine 1 β , le promoteur du virus HIV, etc. [1]. Il présente de ce fait un intérêt thérapeutique contre les effets des polluants activateurs du AhR sur les populations à risque (enfants, personnes âgées, travailleurs des industries polluantes, fumeurs) [1-3], et pour la prévention et/ou le traitement de toute maladie mettant en jeu l'activation du récepteur AhR. Nous avons déjà montré ses effets antalgiques [4], anti-inflammatoire [5], et anti-ostéoporose [6]. Le resvératrol peut être administré comme supplémentation diététique ou dans le cadre d'une thérapie, oralement, localement ou par injection parentérale. Son usage thérapeutique a fait l'objet d'un brevet déposé en 1997 par l'Inserm (J.-F. Savouret, E. Milgrom, U-135) et R.F. Casper.

Résultats récents

Bien que le resvératrol n'ait aucun effet toxique connu, sa structure « stilbène » nous a incité par prudence à développer une série de dérivés plus sélectifs pour le AhR, mais sans activité sur le récepteur α des œstrogènes (ER α). Ces dérivés de substitution sur les positions 3, 4' et 5 sont des antagonistes purs du AhR sauf un, le 3,5-dichloro, 4'-trifluorométhyl stilbène, qui est un superagoniste. Ils sont

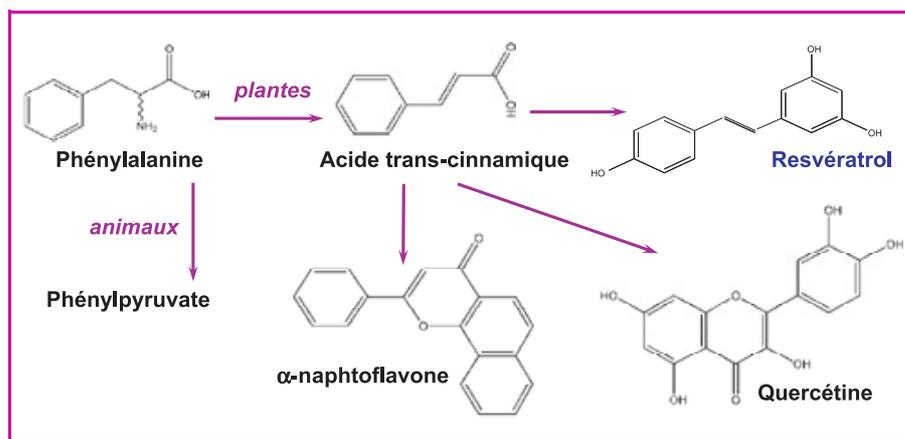


Figure 1. La biosynthèse des polyphénols.

Le resvératrol est un polyphénol de structure stilbène. Il existe aussi de très nombreux polyphénols de structure flavonoïde, parmi lesquels on trouve la quercétine et l' α -naphthoflavone qui sont deux ligands du AhR et des phytoestrogènes comme la génistéine et la daidzéine de soja. La synthèse, exclusive au règne végétal, peut se faire à partir du malonyl-CoA ou par métabolisme de la phénylalanine.

dépourvus de toute affinité pour ER α et n'ont pas montré de toxicité cellulaire *in vitro*. Le chef de file, le 3,5-dichloro 4'-méthoxy-resvératrol, présente une affinité nanomolaire pour AhR et un effet antagoniste maximal [7].

Ces dérivés synthétiques du resvératrol ont été développés en collaboration avec l'équipe de Marc Poirot (Inserm U-563) et ils ont fait l'objet d'un deuxième brevet déposé par l'Inserm en 2002 (J.-F. Savouret, M. Poirot, P. de Medina et R.F. Casper).

Perspectives

Une troisième génération de ligands sélectifs du AhR (SAhRM) est en préparation. Elle visera à favoriser une interaction inhibitrice du AhR avec le facteur de transcription NF- κ B [8], en excluant toute modulation d'autres activités du AhR. Le but est de développer des molécules à activité anti-inflammatoire possédant une spécificité de cible maximale, mais sans effet secondaire indésirable.

Note et références

- (1) initialement Inserm U-135, actuellement Inserm UMR-747.
 [1] Casper R.F., Quesne M., Rogers I.M., Shirota T., Jolivet A., Milgrom E., Savouret J.-F., Resveratrol has antagonist activity on the aryl

Quelques définitions et précisions

Un **perturbateur endocrinien** est une substance étrangère à la biologie des organismes vivants (**xénobiotique**, comme par exemple les contaminants de l'environnement) qui produit des effets pathologiques sur la santé de ces organismes ou de leurs descendants, à la suite d'une modification de la fonction hormonale*.

Le récepteur de la dioxine et des hydrocarbures polycycliques (**AhR**) reconnaît plus de 250 ligands xénobiotiques (pesticides, fongicides, hydrocarbures, huiles isolantes...) qui l'activent.

Deux ligands prototypes :

- non halogéné : benzo-[a]-pyrène (BaP), dont le tabac est une source majeure (jusqu'à 0,05 mg/kg/jour chez le grand fumeur) ;
- halogéné : dioxine ou TCDD (2,3,7,8-tétra-chloro-dibenzo-p-dioxine).

Le AhR est une protéine intracellulaire qui, activée, déclenche l'expression de gènes spécifiques (cytochromes, enzymes de détoxification) et inhibe les récepteurs aux hormones stéroïdes (œstradiol, progestérone), d'où son rôle dans la perturbation endocrinienne.

Les xénobiotiques cités plus haut sont des **agonistes** qui activent le récepteur AhR, alors que le resvératrol et ses dérivés prennent la place des agonistes sur le récepteur et l'inhibent : ce sont des **antagonistes**.

*EU Report EUR17459, Weybridge, UK, 1996.

- hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity, *Mol. Pharmacol.*, **1999**, *56*, p. 784.
- [2] Revel A., Raanani H., Younglai E., Xu J., Han R., Savouret J.-F., Casper R.F., Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects sperm from DNA damage and apoptosis caused by benzo(a)pyrene, *Reprod. Toxicol.*, **2001**, *15*, p. 479.
- [3] Revel A., Raanani H., Younglai E., Xu J., Rogers I., Han R., Savouret J.-F., Casper R.F., Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects lung from DNA damage and apoptosis caused by benzo(a)pyrene, *J. Appl. Toxicol.*, **2003**, *23*, p. 255.
- [4] Gentilli M., Mazoit J.X., Bouaziz H., Fletcher D., Casper R.F., Benhamou D., Savouret J.-F., Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw, *Life Sci.*, **2001**, *68*, p. 1317.
- [5] Savouret J.-F., Berdeaux A., Casper R.F., The aryl hydrocarbon receptor and its xenobiotic ligands: a fundamental trigger for cardiovascular diseases, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **2003**, *13*, p. 104.
- [6] Singh S.U., Casper R.F., Fritz P.C., Sukhu B., Ganss B., Girard B., Savouret J.-F., Tenenbaum H.C., Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol, *J. Endocrinol.*, **2000**, *167*, p. 183.
- [7] de Medina P., Casper R., Savouret J.-F., Poirot M., Synthesis and biological properties of new stilbene derivatives of resveratrol as new selective aryl hydrocarbon modulators, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, p. 287.
- [8] Tian Y., Ke S., Denison M.S., Rabson A.B., Gallo M.A., Ah receptor and NF-kappaB interactions, a potential mechanism for dioxin toxicity, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, p. 510.



J.-F. Savouret

Jean-François Savouret (auteur correspondant)

est directeur de recherche à l'Inserm à Paris¹.

Robert F. Casper

est médecin et professeur de la « Division of reproductive sciences », à l'Université de Toronto².

Marc Poirot

est directeur de recherche à l'Inserm à Toulouse³.



M. Poirot

¹ Inserm UMR-747, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, et Université Paris Descartes, UFR Biomédicale, 75006 Paris. Tél. : 01 42 86 38 71.

Courriel : jean-francois.savouret@univ-paris5.fr

² Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, 876-600 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada.

³ Inserm U-563, ITOM/CPTP, Institut Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont Saint-Pierre, 31052 Toulouse.



R.F. Casper



Depuis 1988

Les Editions D'Ile de France

Expérience,
la différence

102, avenue Georges Clemenceau
94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 • Fax : 01 43 53 48 00
e-mail : edition@edif.fr

Votre contact : André BERDAH

Régisseur exclusif
de la revue Actualité Chimique

Web : www.edif.fr