Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux

Odile Sergent

▶ **To cite this version:**

Odile Sergent. Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux : Les vésicules extracellulaires, nouveaux biomarqueurs précoces d'un excès de risque de cancers suite à une exposition à des polluants de l'environnement. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2018, Cancer et environnement, 12, pp.32-33. anses-01927042

HAL Id: anses-01927042

https://anses.hal.science/anses-01927042

Submitted on 19 Nov 2018

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.

Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux

Les vésicules extracellulaires, nouveaux biomarqueurs précoces d'un excès de risque de cancers suite à une exposition à des polluants de l'environnement

Odile SERGENT, IRSET, UMR Inserm 1085, Université de Rennes 1

Arnaud Bondon, ISCR, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1

Étude de faisabilité en cours depuis 2016 – Financement : 49.972 € (Itmo Cancer) – *Contact : odile.sergent@univ-rennes1.fr*

Mots-clés : hydrocarbures aromatiques polycycliques, benzo[a]pyrène, benz(a)anthracène, dibenzo[a,h]anthracène, pyrène, polluants de l'environnement, vésicules extracellulaires, hépatocytes, cellules endothéliales, biomarqueurs, cancer, foie, hépatocarcinome, cytotoxicité, métabolisme, mort cellulaire, apoptose, étude faisabilité

Parmi les composés chimiques de la famille des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), seize sont considérés comme prioritaires par l'EPA et classés par le CIRC en fonction des risques de développement de cancers chez l'homme tels le benzo(a)pyrène[86] (cancérogène certain), le dibenzo(a,h)anthracène[87] (cancérogène probable) ou encore le chrysène[88] (cancérogène possible). Émis par des processus de combustion, ces composés sont très présents dans les secteurs urbains et résidentiels (64% de la pollution de l'air[89]). En outre, par leur caractère lipophile[90], ils peuvent s'accumuler dans la chaîne alimentaire et donc contaminer l'homme par l'ingestion d'aliments comme le poisson, la viande, les œufs et les produits laitiers.

Si les sources d'exposition aux HAP sont diverses et simultanées, quasiment inévitables dans les secteurs urbains et résidentiels, la voie majoritaire d'exposition (selon l'EFSA) est l'alimentation pour un non-fumeur.

Les cancers du foie

Le foie est un organe vital qui, par ses fonctions d'épuration[91], joue un rôle clé dans l'organisme. Environ 8.200 nouveaux cas de cancer du foie apparaissent chaque année en France[92], dont 80% touchent des hommes. Le cancer du foie se classe parmi les cancers les plus agressifs. Le plus fréquent est l'hépatocarcinome ; il se développe à partir des hépatocytes (cellules les plus répandues dans le foie) dont la mort par apoptose[93] peut entraîner le développement secondaire de tumeurs[94] dans le foie.

Or, les composés chimiques de la famille des HAP sont capables de déclencher la mort cellulaire par apoptose par différents mécanismes[95] ; ils constituent donc un facteur de risque précoce de développement de cancer du foie.

Les biomarqueurs de mort cellulaire

Pour permettre une évaluation précoce du risque et de l'exposition, les biomarqueurs de mort cellulaire ne sont pas aujourd'hui suffisamment sensibles, fiables ou spécifiques du foie. Toutefois, des études récentes soulignent l'intérêt potentiel des vésicules extracellulaires, susceptibles d'être libérées par des cellules agressées. En effet, ces vésicules (libérées dans le milieu extracellulaire) peuvent présenter des

[86] Groupe 1.
[87] Groupe 2a.
[88] Groupe 2b.
[89] Les données du CITEPA pour l'année 2015 prennent en compte la combustion des appareils de chauffage (ex. chaudières, inserts) et les feux ouverts de déchets verts et autres. À ces émissions, s'ajoutent celles des voitures particulières diesel : 8,1%.
[90] Soluble dans les graisses.

[91] Ex. fabriquer la bile qui aide à la digestion des graisses, stocker le glucose, filtrer le sang, éliminer les toxines qui peuvent être absorbées en mangeant ou en buvant.
[92] Source : Institut National du Cancer, *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2017*.
[93] Autodestruction d'une cellule en réponse à un signal.
[94] Selon un mécanisme de prolifération compensatoire.
[95] Ex. activation de la protéine p53 (suite aux altérations de l'ADN), altérations mitochondriales, remodelage de la membrane plasmique, déstabilisation des membranes lysomales.

caractéristiques physico-chimiques spécifiques de l'agression ; elles sont susceptibles d'être présentes dans les fluides biologiques (ex. sang, urine, salive), ce qui en fait des biomarqueurs potentiels, peu invasifs, de toxicité hépatique.

Dans ce contexte, il a ainsi été montré que certaines des protéines identifiées dans ces vésicules extracellulaires sont connues pour participer à des processus de métabolisme des xénobiotiques[96], confirmant leur intérêt certain dans l'étude de la toxicité induite par des contaminants environnementaux.

Le projet de recherche : EXOCELL

Le but de cette étude est donc de mettre en évidence une libération de vésicules extracellulaires, sous l'influence de composés chimiques de la famille des HAP et d'identifier une signature biochimique et/ou biophysique, caractéristique du risque de développement de cancers.

Méthodologie

Le projet peut se décliner en deux volets :

1. Étude des niveaux de production des vésicules extracellulaires par les cellules exposées[97] aux différents polluants de la famille des HAPs (avec ou sans mort des hépatocytes) ;
2. Détermination des modifications biochimiques et biophysiques de ces vésicules sous l'effet des polluants.

Résultats

Les travaux se sont concentrés sur différents HAP, choisis en fonction de leur classement au CIRC, leur présence dans l'alimentation et leur affinité pour une protéine fortement impliquée dans leur bioactivation, l'AhR (Aryl hydrocarbon Receptor) : le benzo(a)pyrène, le benz(a)anthracène, le dibenzo(a,h)anthracène et le pyrène. Nous avons étudié la production de vésicules extracellulaires par les hépatocytes et les cellules endothéliales. L'hypothèse est que les hépatocytes peuvent activer les cellules endothéliales dans le foie pour une production accrue de vesicules extracellulaires.

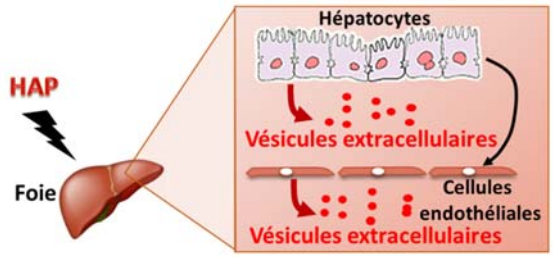

Illustration 11 : Effet des HAP sur la production de vésicules extracellulaires par le foie (Source : Odile Sergent)

Nos travaux indiquent que le benzo(a)pyrène, le dibenzo(a,h)anthracène et le pyrène sont capables d'augmenter la libération des vésicules extracellulaires par les hépatocytes avec le déclenchement en parallèle d'une mort par apoptose de faible intensité. Or ce type de mort, s'il est répété dans le temps, est favorable au développement ultérieur de tumeurs dans le foie. Dans les cellules endothéliales, tous les HAP testés, excepté le pyrène, entraînent également une élévation de la production de ces vésicules. De plus, des variations dans le contenu protéique et lipidique ainsi que de fluidité membranaire sont mises en évidence sous l'influence des HAP. Enfin, les mécanismes participant au déclenchement de la mort des hépatocytes (bioactivation des HAP, stress membranaire), sont aussi ceux impliqués dans la libération de ces vésicules extracellulaires. Tout ceci suggère que les vésicules extracellulaires seraient de bons biomarqueurs précoces de risque de développement de tumeurs hépatiques.

[96] Substance étrangère présente dans un organisme vivant (du grec *xenos*, étranger, et *bios*, vie).
[97] Hépatocytes et cellules endothéliales sinusoïdales.