Les microARN circulants comme bioindicateurs d'exposition aux HAP seuls et en mélange

Lydie Sparfel

▶ **To cite this version:**

Lydie Sparfel. Les microARN circulants comme bioindicateurs d'exposition aux HAP seuls et en mélange : Utilisation des MiARN circulants comme indicateurs d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques seuls et en mélange. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Les contaminants chimiques seuls ou en mélange, 16, pp.46-48. anses-03211782

HAL Id: anses-03211782

https://anses.hal.science/anses-03211782

Submitted on 29 Apr 2021

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.

Les microARN circulants comme bioindicateurs d'exposition aux HAP seuls et en mélange

Utilisation des MiARN circulants comme indicateurs d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques seuls et en mélange

Lydie SPARFEL, Irset-Inserm UMR S 1085, Université de Rennes 1, Rennes

Les partenaires : Pr **Anne Maître**, UMR 5525 TIMC-IMAG, CNRS, Grenoble INP, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes

Projet de recherche en cours (depuis 2020) – Financement : 200 K€ – Contact : lydie.sparfel@univ-rennes1.fr

Mots-clés : hydrocarbure aromatique polycyclique, microARN, biomarqueurs, exposition, polluant, toxicité, cellules sanguines, fluides biologiques, *in vitro*, *in vivo*, urine, expérimentation animale, mélanges, évaluation risque

Par son environnement, à la fois professionnel et domestique, l'homme est exposé aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), contaminants majeurs de notre environnement. Cette famille de composés organiques, qui a pour chef de file, le benzo[*a*]pyrène, possède la particularité d'être présente dans l'environnement sous forme de mélanges, plus ou moins complexes et variant selon les lieux et les sources d'émission. Il apparaît alors difficile d'évaluer clairement l'exposition humaine à ces mélanges.

La toxicité des mélanges

L'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition aux mélanges d'HAP reste également mal maîtrisée :

- D'une part, parce que la composition de ces mélanges reste souvent méconnue ;
- D'autre part, parce que les données disponibles sur les effets induits par ces mélanges sont relativement peu documentées, par comparaison avec les HAP individuels.

À l'instar des dioxines, cette évaluation s'appuie sur un équivalent toxique qui est égal à la somme de la concentration de chaque HAP du mélange, multipliée par son facteur d'équivalence toxique (TEF)[148]. Les effets de chacun des HAP du mélange sont ainsi considérés comme additifs, sans interaction entre eux. Or, « de nombreuses incertitudes persistent du fait d'éventuelles interactions pouvant conduire à des effets synergiques ou antagonistes entre les différents HAP présents dans un mélange »[149].

L'expression des microARN (miARN)

À l'heure actuelle, différents biomarqueurs sont proposés pour évaluer l'exposition humaine aux HAP comme la mesure des métabolites urinaires (ex. 1-hydroxypyrène) souvent faiblement corrélés au développement d'effets toxiques, ou encore la quantification d'adduits à l'ADN, en relation avec la survenue d'effets mais qui reste encore du domaine de la recherche.

Ces dernières années, l'étude de l'expression des microARN (miARN) circulants s'est révélée pertinente pour identifier avec exactitude, une maladie telle que le cancer. Cette approche pourrait s'avérer intéressante pour définir des biomarqueurs sensibles et spécifiques de l'exposition et des risques associés aux HAP seuls et en mélange. En effet, les miARN sont de petits acides

[148] Utilisé pour calculer la toxicité de divers produits, ce facteur de pondération est théorique. Il est déterminé en comparant la toxicité spécifique de chaque HAP au potentiel toxique du benzo[a]pyrène, dont le TEF est pris pour unité.

[149] Lydie Sparfel. Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques : Étude des effets génotoxiques et immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les lymphocytes humains : identification de biomarqueurs géniques d'exposition à ces contaminants. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2018, Cancer et environnement, pp.29-31. ⟨anses-01926984⟩

ribonucléiques (ARN), simple brin, non codants et présents dans la grande majorité des organismes vivants. Ils jouent un rôle majeur dans la régulation post-transcriptionnelle[150] de nombreux gènes, soit en inhibant la traduction de l'ARN messager (ARNm), soit en entraînant sa dégradation. Ils interviennent ainsi dans de nombreux processus biologiques, allant du développement à la formation de tumeurs.

Des efforts sont aujourd'hui en cours pour exploiter leur potentiel[151] comme indicateurs d'exposition. Peu nombreux, remarquablement stables et présents dans les fluides corporels (notamment, au sein des vésicules extracellulaires), ils représentent d'excellents biomarqueurs potentiels pour l'exposition à des contaminants, affichant aujourd'hui un rôle émergent en toxicologie environnementale.

Le projet de recherche : miR-Ex-HAP

Dans la continuité de nos travaux précédents[152], nous souhaitons étudier l'impact des HAP sur le contrôle de l'expression des gènes par des mécanismes épigénétiques[153] impliquant des miARN. S'il est bien établi que des HAP, tels que le B[*a*]P, sont capables de produire des effets génétiques en interagissant avec l'ADN des cellules mononucléées du sang périphérique[154] (PBMC), leur capacité à modifier les miARN produits par ces mêmes cellules reste aujourd'hui peu documentée.

Récemment, un nouveau concept suggérant des fonctions importantes des miARN extracellulaires, détectables dans la majorité des fluides biologiques et transportés au sein des vésicules extracellulaires (VE) a émergé. C'est pourquoi, grâce à des travaux préliminaires, nous émettons l'hypothèse que les HAP sont capables de modifier sélectivement la biogenèse des VE issues des PBMC et/ou d'altérer les profils d'expression des miARN contenus dans ces VE.

Méthodologie

Le projet miR-Ex-HAP combine deux types d'approches :

1. Une approche *in vitro*, qui consiste à caractériser les profils des miARN des vésicules extracellulaires issues des PBMC après exposition aux HAP ;
2. Une approche *in vivo*, qui vise à valider ces signatures dans les fluides biologiques de rongeurs et de travailleurs exposés à ces mêmes HAP.

Pour notre étude, nous proposons de retenir comme HAP, le B[*a*]P chef de file de cette famille, le pyrène présent dans les mélanges d'HAP industriels, un mélange réel directement prélevé sur site industriel et un mélange synthétique reconstitué à l'identique du mélange réel pour les HAP particulaires.

L'originalité de notre méthode repose sur l'utilisation :

- D'une dose réaliste, représentative des expositions humaines pour les HAP choisis ;
- D'un mélange réel directement prélevé sur un site contenant des produits dérivant de la houille utilisés dans les électrodes des fours de métallurgie et d'un mélange reconstitué à l'identique ; ces deux mélanges permettant d'évaluer l'effet cocktail des HAP.

[150] Cette phase de la régulation de l'expression des gènes comprend tous les mécanismes, qui affectent directement les molécules d'ARN produites lors de la transcription. Elle permet ainsi aux cellules de s'adapter rapidement aux changement de leur environnement.
[151] Outils diagnostiques ou thérapeutiques.
[152] Projet ToxLyMix, APR N° EST 2014/1/052.
[153] Mécanismes réversibles, adaptatifs, qui n'impliquent pas le génome : au-dessus (du grec anc. *epí*) de la génétique.
[154] Les PBMC provenant de l'EFS (Rennes) ont l'avantage d'être accessibles chez l'homme par simple ponction sanguine, puis facilement mises en culture pour réaliser une exposition *in vitro* aux HAP.

Ce projet présente deux objectifs principaux :

1. Apporter des éléments novateurs sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de toxicité des mélanges des HAP ;
2. Proposer de nouveaux indicateurs précoces d'exposition/effets à ces polluants, facilement quantifiables et accessibles et, potentiellement applicables en biosurveillance des populations humaines.