Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs d'exposition

Perrine Martin

▶ **To cite this version:**

Perrine Martin. Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs d'exposition : Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs de toxicité des polluants environnementaux. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2016, Santé et pollution atmosphérique, 7, pp.32-34. anses-01780182

HAL Id: anses-01780182

https://anses.hal.science/anses-01780182

Submitted on 27 Apr 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.

Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs d'exposition

Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs de toxicité des polluants environnementaux

Dr Perrine MARTIN

Mots-clés : vésicule extracellulaire, cellule, biomarqueur, toxicité, pollution atmosphérique, particule atmosphérique, particule fine, polluant, environnement, maladie pulmonaire, cancer, appareil respiratoire, Dunkerque, Nord-Pas de Calais

La France est le 3ème pays le plus touché par la pollution atmosphérique liée aux particules en Europe. Dans la région Nord-Pas de Calais, les teneurs en particules atmosphériques dépassent régulièrement les normes fixées par l'Union européenne. Ainsi, Dunkerque et sa région ont subi, en 2013, 85 jours d'épisodes de pollution pour les particules en suspension dans l'air, dont 8 au-delà du niveau d'alerte. En 2014, ce sont 51 jours de dépassement qui ont été enregistrés, dont 8 excédant à nouveau le niveau d'alerte. Or, des études de type écologique ont montré des corrélations entre les niveaux de pollution atmosphérique et divers indicateurs de santé (ex. arrêts de travail, hospitalisations…). Par ailleurs, le tabac arrive en tête de toutes les causes de cancers, loin devant les autres facteurs. Chaque année en France, 78 000 décès, dont 47 000 par cancer, sont liés à sa consommation. Il constitue ainsi la première cause de mortalité évitable par cancer : on estime que, sans tabac, un quart des décès par cancer pourrait être évité.

Pollution, particules et cancer

Ces dernières années, la pollution atmosphérique, et notamment les particules fines qui la constituent, a attiré une attention particulière en tant que facteur en cause dans l'incidence croissante des maladies respiratoires, notamment le cancer pulmonaire. Ces particules fines, de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm (PM2.5), sont en effet connues pour augmenter l'incidence des pathologies tumorales notamment au niveau pulmonaire. Elles peuvent pénétrer profondément dans les poumons et atteindre les alvéoles où elles exercent leurs effets toxiques, notamment en interagissant avec les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales pulmonaires. Tout comme la fumée de tabac, la pollution de l'air ainsi que les particules atmosphériques ont été classées cancérogènes certains pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ).

Port industriel de Dunkerque
(Auteur : Perrine Martin)

Toutefois, on connaît peu de biomarqueurs d'exposition et d'effet à la fumée de tabac et aux $PM_{2,5}$ notamment associés à la cancérogenèse pulmonaire, et qui permettraient une meilleure surveillance des populations exposées, grâce à l'instauration de dépistages à des stades réversibles des processus pathologiques.

UCEIV – EA4492, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque

Les vésicules extracellulaires

Les vésicules extracellulaires (EV) sont de petites vésicules membranaires, dont le diamètre est compris entre 30 et 1000 nm suivant leur type. Elles peuvent être libérées par tous types cellulaires (incluant les leucocytes, les plaquettes, les cellules épithéliales…) et se retrouvent pour une grande majorité, dans les liquides biologiques (ex. sang, urine, lavages broncho-alvéolaires (LBA)…). Elles contiennent une grande variété de facteurs, comme des acides nucléiques (dont des miARN[46]), des protéines et des lipides, faisant de ces EV un moyen de transport et de communication intercellulaire particulièrement influent. Lors de processus pathologiques comme le cancer, elles constituent des vecteurs d'informations biologiques entre les cellules, ce qui leur confère deux propriétés fondamentales :

- La capacité de modifier le phénotype de la cellule-cible avec laquelle elles vont interagir ;
- La possibilité de les utiliser comme biomarqueurs, notamment lorsqu'elles proviennent de cellules cancéreuses.

Alors que jusqu'à présent, peu d'études ont porté sur la libération ou des changements de profil d'EV en réponse à l'exposition aux particules atmosphériques, plusieurs travaux récents ont montré un lien fort entre exposition au tabac et production d'EV. On a ainsi observé une induction de la libération de EV en réponse à l'exposition à de l'extrait de fumée de tabac. De même, il semble que fumer engendre des changements de profil en miARN des vésicules circulant dans le plasma chez des adultes sains. Les EV ont également été proposées comme biomarqueurs dans le diagnostic de ces différentes pathologies cancéreuses, notamment pulmonaires.

« Les vésicules extracellulaires (EV) sont de petites vésicules membranaires, proposées comme biomarqueurs dans le diagnostic de différentes pathologies cancéreuses, notamment pulmonaires. »

Le projet de recherche : VESITOX

L'un des objectifs du Plan Cancer 2014-2019 est de « *développer la connaissance, l'observation et la surveillance des cancers liés à des expositions environnementales* ». Dans ce contexte, le but de ce projet est de caractériser les EV et leur contenu (miARN, protéines) produites après exposition aux $PM_{2,5}$ ou au tabac dans le but d'identifier des biomarqueurs d'exposition et d'effet de ces polluants environnementaux. Ce projet s'organise en deux grandes parties :

1) Identifier des biomarqueurs d'exposition à partir d'EV. Pour cela deux modèles seront utilisés :

   - Pour mimer l'exposition *in vitro* des macrophages alvéolaires à des particules atmosphériques, des monocytes THP-1 ou sanguins seront exposés à des particules fines ($PM_{2.5}$) prélevées à Dunkerque.

   - Afin d'obtenir un modèle *ex vivo* d'exposition à la fumée de tabac, des lavages broncho alvéolaires[47] issus de sujets fumeurs et non-fumeurs seront obtenus.

[46] Petits ARN simple brin non codants (20 à 24 nucléotides) présents dans la grande majorité des organismes vivants. Ils régulent l'expression génique de manière post-transcriptionnelle, soit en inhibant la traduction de l'ARN messager (ARNm), soit en provoquant sa dégradation.

[47] La réalisation de lavages broncho-alvéolaires requiert l'inclusion de sujets, non-fumeurs *versus* fumeurs, candidats à la fibroscopie bronchique. Elle implique le consentement éclairé des candidats et l'inscription de l'étude dans le cadre de la loi sur la recherche biomédicale (accord du CCP obtenu le 20/11/2011). Les LBA sont réalisés sous endoscopie, après anesthésie locale nasopharyngée.

Dans les deux cas, les EV seront isolées, à partir du milieu de culture des macrophages ou des surnageants de LBA, puis caractérisées en recherchant des marqueurs précoces de cancérogenèse comme des miARN et des protéines caractéristiques.

2) Identifier des biomarqueurs d'effet en exposant des cellules épithéliales pulmonaires (BEAS-2B) aux EV isolées précédemment et mesurer la modification de leur phénotype par l'expression aux EV isolées précédemment et mesurer la modification de leur phénotype par l'expression de gènes ou la production de protéines impliquées dans l'inflammation ou la cancérogenèse.

Au terme de cette étude, nous disposerons ainsi de nouvelles connaissances sur : (i) le comportement des cellules pulmonaires, telles que les macrophages, après exposition à des polluants environnementaux et (ii) la composition des EV produites en réponse et (iii) leurs effets sur des cellules épithéliales bronchiques. Nous pourrons ainsi déterminer si les EV sont capables de transmettre les effets délétères des PM2.5 et de la fumée de tabac et également si elles peuvent être utilisées comme biomarqueurs d'exposition et d'effet.

Les partenaires :

Dr Perrine Martin
EA4492, Unité de chimie environnementale et interactions sur le vivant, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque
Dr Fabrice Cazier
Centre commun de mesures, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque
Dr Françoise Roy Saint-Georges
Groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille (GHICL), Hôpital Saint-Philibert, Service de pneumologie

Durée : 36 mois

Financement Itmo cancer : 169.520 €

Contact : perrine.martin@univ-littoral.fr