



HAL
open science

Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ?

Catherine Lecomte-Pradines

► **To cite this version:**

Catherine Lecomte-Pradines. Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ? : Étude des effets d'une exposition chronique à de faibles doses de stressseurs génotoxiques à l'aide du modèle biologique *Caenorhabditis elegans*. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2018, Cancer et environnement, 12, pp.25-26. anses-01925146

HAL Id: anses-01925146

<https://anses.hal.science/anses-01925146>

Submitted on 16 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.

Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ?

Étude des effets d'une exposition chronique à de faibles doses de stressseurs génotoxiques à l'aide du modèle biologique *Caenorhabditis elegans*

Catherine LECOMTE, IRSN, PRP-ENV/SRTE/LECO, Saint-Paul lez Durance

Dag Anders Brede, University of Life Sciences, Isotope Laboratory, Department of Environmental Science, Ås (Norvège) / **Simon Galas**, Université de Montpellier, Laboratoire de Toxicologie, I.B.M.M. CNRS UMR 5247

Étude en cours depuis 2016 – Financement : 200.000 € (Itmo Cancer) – Contact : catherine.lecomte-pradines@irsn.fr

Mots-clés : *Caenorhabditis elegans*, exposition chronique, pollution, chronicité, dose faible, génotoxicité, carcinogénèse, mécanisme action, biomarqueur, signalisation, épigénétique

La croissance démographique et la pression anthropique se traduisent par une quantité et une diversité croissantes de substances cancérigènes dans l'environnement. Parmi elles, figurent les substances issues de l'industrie chimique ou nucléaire qui persistent dans les milieux et peuvent, à plus ou moins long terme, avoir des effets nocifs sur la santé humaine, même à très faibles doses.

Pour comprendre le lien de causalité entre des expositions chroniques à de faibles doses d'agents cancérigènes et l'apparition du cancer, il est donc indispensable de caractériser les mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires sous-jacents au processus de cancérogénèse.

Les processus de cancérogénèse

Aujourd'hui, il est admis que les dommages à l'ADN induits par une substance génotoxique, s'ils ne sont pas correctement réparés, peuvent conduire à l'apparition de mutations. Toutefois, cet événement seul ne suffit pas pour entraîner l'apparition d'un cancer. Parmi les mécanismes

qui conduisent à la prolifération non contrôlée d'une cellule, d'autres paramètres sont à prendre en compte comme l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, la surexpression d'oncogènes⁷⁰ ou encore les stress des télomères⁷¹.

Le rôle de ces mécanismes dans la survenue d'un cancer suite à une exposition chronique à faibles doses d'agents génotoxiques est, quant à lui, mal décrit – la réponse cellulaire étant très variable en fonction de la dose et de la durée d'exposition. À titre d'exemple :

- Lors d'expositions aiguës (à fortes doses), on observe généralement une relation linéaire entre le niveau d'exposition et l'intensité des effets génotoxiques ; les mécanismes de réparation de l'ADN sont activés et permettent de corriger efficacement les dommages, jusqu'au point de saturation de ces systèmes de réparation.
- Lors d'expositions chroniques (à faibles doses), plusieurs études ont montré par contre, que ces systèmes de signalisation et de réparation de l'ADN ne sont pas activés de la même façon ; il en résulte un déficit de réparation conduisant à une mutagénèse, éventuellement létale pour la cellule.

L'étude de ces mécanismes complexes doit être abordée dans un contexte réaliste (en termes de durée d'exposition⁷²) et selon une approche intégrée permettant d'associer les réponses moléculaires, génétiques et épigénétiques⁷³, aux conséquences sur la santé des organismes exposés. La recherche, dans ce domaine, se heurte :

- D'une part, aux limites de sensibilité des méthodes permettant d'observer des altérations cellulaires et moléculaires pertinentes ;

⁷⁰ Gène dont l'excès d'activité favorise la survenue d'un cancer (du gr. *oksos*, grosseur).

⁷¹ Morceau d'ADN situé à l'extrémité d'un chromosome.

⁷² Ex. cycle de vie complet, une ou plusieurs générations.

⁷³ Mécanismes (modifications post-traductionnelle des histones, production de micro-ARN et méthylation de l'ADN) qui influencent l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN.

- D'autre part, au choix du modèle biologique.

En effet, sur des modèles animaux vertébrés les coûts et la durée d'exposition ne sont pas toujours compatibles avec la notion d'études chroniques et les études *in vitro* ne reflètent pas complètement la pathologie sur organisme entier.



Illustration 8 : Modèle biologique *C. elegans* (Auteur : Catherine Lecompte, IRSN)

Le projet de recherche : 3E-Gen

L'originalité de ce programme de recherche repose sur l'utilisation du nématode *Caenorhabditis elegans*⁷⁴ (*C. elegans*) comme modèle biologique. En effet, un grand nombre de voies de régulation sont communes⁷⁵ entre *C. elegans* et l'homme.

Chez les *C. elegans* adultes, les mécanismes de prolifération cellulaire et d'apoptose⁷⁶ ne sont possibles que dans la lignée germinale. De fait, ce tissu constitue un système biologique particulièrement adapté pour caractériser les processus responsables du développement de tumeurs.

Méthodologie

Dans le cadre de ce projet, les réponses moléculaires à une exposition chronique et multi-générationnelle à un agent cancérigène (rayonnement gamma) sont explorées :

- Par une analyse globale du transcriptome et des mécanismes épigénétiques
- une validation fonctionnelle de la contribution de certains gènes candidats impliqués dans les voies de signalisation oncogénique et dans les mécanismes moléculaires de réponse au stress génotoxique à l'aide de lignées modifiées de *C. elegans*.

Premiers résultats

La première partie de ce projet a montré qu'une exposition continue et multi-générationnelle aux rayonnements gamma conduit à une diminution des capacités de reproduction de *C. elegans* associée à une diminution du taux de gamètes mâles, une augmentation de l'apoptose et des dommages à l'ADN. Parallèlement, il a été mis en évidence que l'effet sur la reproduction est toujours présent quatre générations après l'arrêt de l'exposition – ces résultats validant la contribution des régulations épigénétiques dans la réponse au stress génotoxique. L'analyse du transcriptome est en cours afin d'identifier les voies de régulations impliquées dans la réponse au stress génotoxique et les conséquences observées sur les capacités de reproduction.

⁷⁴ Organisme pluricellulaire à vie courte.

⁷⁵ Une homologie a été relevée pour près de 65% des gènes impliqués dans des pathologies humaines. Ex. voies WNT et EGF impliquées dans les processus cancéreux.

⁷⁶ Autodestruction d'une cellule en réponse à un signal.