



HAL
open science

Les micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines

Guillaume Garçon

► **To cite this version:**

Guillaume Garçon. Les micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines : Utilisation des miARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines dans un modèle murin. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2019, Air et Santé, 14, pp.13-15. anses-02880521

HAL Id: anses-02880521

<https://anses.hal.science/anses-02880521>

Submitted on 25 Jun 2020

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 micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines

Utilisation des miARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines dans un modèle murin

Guillaume GARÇON et coll., CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483-IMPacts de l'Environnement Chimique sur la Santé (IMPECS), Université de Lille, Lille

Les partenaires : **Laurent Alleman et coll.**, IMT Lille Douai, Univ. Lille, SAGE - Département Sciences de l'Atmosphère et Génie de l'Environnement, Lille / **Jérôme Kluzza et coll.**, Univ. Lille, INSERM UMR-S 1172 - JPArc Centre de Recherche Jean-Pierre AUBERT Neurosciences et Cancer, Lille / **David Devos et coll.**, Département of Pharmacologie Médicale, CHU Lille, INSERM UMRS-1171, LICEND COEN Center, Univ. Lille

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement Itmo Cancer : 200 K€ – Contact : guillaume.gartcon@univ-lille.fr

Mots-clés : pollution atmosphérique, particules ultrafines, modèle murin, exposition chronique, interaction gènes-environnement, mécanismes physiopathologiques, profils de transcription (miARN /ARNm), voies de signalisation, miARN circulants

Selon des données récentes (OMS, 2018), neuf personnes sur dix respirent un air contenant des niveaux élevés de polluants, ce qui représente sept millions de décès dans le monde chaque année⁴⁰. En France, la pollution atmosphérique constitue la deuxième cause de mortalité évitable – l'exposition aux particules fines (PM_{2,5}) pouvant réduire l'espérance de

vie de deux ans dans les villes les plus polluées⁴¹.

En effet, même si, à ce jour, il reste très difficile de discerner avec certitude le(s) polluant(s) majoritairement impliqué(s) dans l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique, les résultats de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques supportent le rôle clé joué par la fraction particulaire, et plus particulièrement par les PM_{2,5} à défaut d'éléments à ce jour suffisants à l'égard des particules ultrafines (PM_{0.1} ou PUF). Des recherches sur les effets des PUF, en relation avec leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs sources, sont donc nécessaires à l'amélioration des connaissances scientifiques et à l'instauration des mesures de prévention.

Les PUF sont des mélanges de micropolluants, c'est-à-dire de nombreuses substances présentes dans l'air à très faibles doses. Il est donc nécessaire, afin de mieux évaluer leur toxicité, d'utiliser un modèle *in vivo*, exposé de manière contrôlée à ces « cocktails de polluants à très faibles doses ». En accord avec la littérature scientifique, les profils d'expression des miARN circulants pourraient refléter l'organo-toxicité des PUF.

Les miARN sont de court acides ribonucléiques (ARN) régulateurs de l'expression des gènes. Ils peuvent jouer un rôle critique dans l'activation des voies de signalisation impliquées dans le remodelage tissulaire. Ils ont récemment été décrits comme biomarqueurs d'atteintes tissulaires, voire de cancérogenèse. Ainsi, une altération de leur profil d'expression par les PUF traduirait les interactions gènes/environnement dans les organes cibles (ex. poumons, cœur, cerveau, foie, reins). Depuis quelques années, la

⁴⁰ Site internet : <https://www.who.int/fr/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>

⁴¹ Santé Publique France, *Impacts sanitaires de la pollution de l'air en France, nouvelles données et perspectives*, juin 2016 : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2016/impacts-sanitaires-de-la-pollution-de-l-air-en-france-nouvelles-donnees-et-perspectives>

littérature décrit l'utilisation des miARN circulants comme reflets possibles des altérations organo-spécifiques. Dans le cas des PUF, les miARN circulants pourraient être utilisés comme indicateurs pertinents des expositions chroniques et/ou cumulées aux PUF, ou encore des effets organo-spécifiques des PUF, ce qui ouvrirait assurément des perspectives très novatrices en termes de biosurveillance.

Le projet de recherche : PUF-EXPOmiR

La distribution des PUF dans l'organisme reste peu décrite et l'évaluation de leur exposition déplore un manque d'outils adaptés. Il est donc important d'avoir des indicateurs pertinents pour évaluer des expositions chroniques et/ou cumulées à ces polluants de l'air, qui soient si possible détectables au niveau systémique, tels que des modifications de profils d'expression de miARN circulants.

L'originalité de ce projet réside dans le fait qu'il utilisera des PUF prélevées en milieu urbain, représentatives de celles auxquelles nous sommes exposés. Son caractère novateur consiste à associer une caractérisation physicochimique approfondie de ces PUF à une exposition chronique pulmonaire (90 jours) d'un modèle murin afin de déterminer :

- Le potentiel toxique des PUF et le comparer à ceux d'autres nanoparticules ;
- La distribution et/ou la persistance des PUF dans les organes cibles ;
- Le stress oxydant, l'inflammation, les altérations mitochondriales et la mort cellulaire (ex. apoptose, nécrose, ferroptose) dans ces organes cibles ;
- Les profils de transcription (miARN/ARNm) et les voies de signalisation associées ;
- Les profils d'expression des miARN circulants et la contribution des différents organes cibles.

Méthodologie

Les PUF sont actuellement prélevées sur un site urbain déjà identifié : Lille (Hauts-de-France)⁴². Leur caractérisation physicochimique approfondie débutera à l'automne 2019.

L'exposition subchronique (90 jours) du modèle murin aux PUF par instillation intranasale et les prélèvements des différentes matrices biologiques, 24 heures après la dernière exposition, seront ensuite effectués : la distribution des PUF (histologie, microscopie), leur potentiel oxydant⁴³, l'induction des lésions oxydatives⁴⁴, inflammatoires⁴⁵ et mitochondriales⁴⁶ de même que les types de mort cellulaire seront analysés avant l'étude des profils de transcription (miARN /ARNm) et des voies de signalisation associées, puis l'identification des miARN circulants.



Illustration 6 : Pollution atmosphérique urbaine (Crédits : iStockPhoto)

Retombées attendues

Ce projet de recherche apportera des éléments originaux et novateurs afin d'accroître la connaissance sur : (i) les propriétés physico-chimiques des PUF d'origine urbaine, représentatives de celles auxquelles nous sommes exposés (ii) le potentiel oxydant des

⁴² Procédé : impaction en cascade à bas débit.

⁴³ DTT, Ac ascorbique, DCFH.

⁴⁴ 8-OHdG, 4 HNE, Prot-CO, NRF-2, SOD.

⁴⁵ Cytokines.

⁴⁶ Glycolyse/respiration.

PUF et la pertinence de ce dernier au regard des lésions oxydatives observées *in vivo*, (iii) la distribution des PUF dans les différents organes-cibles, (iv) les mécanismes toxicologiques sous-jacents (e.g., stress oxydant, inflammation, métabolisme mitochondrial, type de mort cellulaire, voies de signalisation impliquées dans le remodelage tissulaire, les maladies ischémiques, les maladies neurodégénératives, les maladies métaboliques voire la cancérogenèse) impliqués dans la toxicité organo-spécifique des PUF, et (v) l'utilisation des miARN circulants comme indicateurs d'exposition ou d'effets des PUF, susceptibles de refléter l'interaction précoce entre ce facteur environnemental et un organe-cible spécifique.