



HAL
open science

L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas

Mathieu Gautier

► **To cite this version:**

Mathieu Gautier. L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 22, pp.15-16. anses-04538299

HAL Id: anses-04538299

<https://anses.hal.science/anses-04538299v1>

Submitted on 11 Apr 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas

Effet d'une exposition au cadmium sur l'activation des cellules stellaires pancréatiques humaines

Mathieu GAUTIER, Université Picardie Jules Verne, UFR Sciences, LPCM UR UPJV 4667, Amiens

Équipes partenaires : **Nicolas Jonckheere**, Institut Oncolille, CANTHER, Inserm UMR-S 1277 CNRS UMR 9020, Lille – **Bertrand Brassart**, Université de Reims Champagne-Ardennes, Faculté de médecine, UMR CNRS 7369 MEDyC, Reims

Étude de faisabilité (en cours depuis 2020) – Financement ITMO Cancer : 49.920 € – Contact : mathieu.gautier@u-picardie.fr

Mots-clés : cadmium, pancréas, cancer, exposition chronique, in vivo, étude faisabilité, carcinogène, adénocarcinome, stroma, remodelage, mélanome desmoplasique, pancréatite chronique, cellule épithéliale, biomarqueur, phénotype, souris

Le cadmium (Cd) est un métal dit « de transition » ; il n'existe pas à l'état natif, mais est obtenu lors de l'extraction du zinc, du plomb et du cuivre. De couleur blanc argenté, il est utilisé dans de nombreux procédés industriels comme, par exemple, la fabrication de batteries électriques ou d'accumulateurs, d'écrans de télévision, la composition de peintures ou encore la production de cellules photovoltaïques.

Depuis 1993, le cadmium est considéré comme cancérigène avéré (certain) pour l'Homme. Les cancers associés sont les cancers respiratoires, dont le cancer du poumon. Il est aussi suspecté d'être cancérigène pour le rein, le foie ou la prostate. Ses propriétés physico-chimiques lui permettent de traverser les barrières biologiques. Il est actif dans l'organisme sous la forme d'un ion positif (cation) bivalent symbolisé par le diminutif Cd²⁺ et son élimination se fait par voie urinaire. Toutefois, une étude récente a montré

un lien entre la concentration plasmatique de Cd et l'incidence du cancer de pancréas : d'où de nouvelles questions posées à la recherche.

Le cancer du pancréas

Pour l'année 2018, on a dénombré 14.184 nouveaux cas de cancer du pancréas en France métropolitaine³⁶ (contre 6.000 en 2006 et 12.000 en 2012). Ils se présentent majoritairement sous la forme d'un adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP), qui touche les cellules exocrines de l'organe. Son pronostic est défavorable avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5% dû à une détection trop tardive de la maladie. Lorsque celle-ci est diagnostiquée, elle présente une résistance élevée aux traitements et produit de nombreuses métastases.

Bien que les facteurs de risque favorisant l'ACP soient méconnus, la consommation de tabac, le diabète de type 2 et la pancréatite chronique sont responsables de 25 à 33% des cas diagnostiqués.

Les cellules stellaires pancréatiques

Les cellules stellaires pancréatiques (CSP) sont à l'état quiescent (en repos) dans le pancréas et ne représentent que 4 à 7% des cellules du pancréas. Leur principale propriété est de stocker la vitamine A. Ces cellules sont activées à la suite d'une inflammation aiguë ou chronique ; elles vont alors changer leur morphologie, perdre la capacité de stocker la vitamine A, proliférer et migrer. Elles sont capables de quitter le pancréas pour coloniser des tissus distants et ainsi participer à la formation de métastases.

³⁶ *Survie des personnes atteintes de cancer En France métropolitaine 1989-2018 Pancréas*, Étude collaborative partenariale entre le réseau français des registres des cancers (FRANCIM), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé Publique France et l'Institut national du cancer (INCa), sept. 2020.

L'activation des CSP est un mécanisme précoce de la pancréatite chronique et de l'ACP.

La protéine TRPM7

La protéine TRPM7³⁷ fait partie de la grande famille des canaux ioniques ou « TRP »³⁸. Elle est perméable au calcium, au magnésium et au zinc, mais elle permet aussi le passage des ions positifs bivalents Cd²⁺. Lors de précédents travaux, nous avons montré que :

- La protéine TRPM7 est surexprimée dans l'ACP où elle régule les mécanismes de migration et d'invasion cellulaires propices à la formation de métastases.
- Cette même protéine est également exprimée dans les CSP où elle régule leur prolifération.

Ce qui suggère fortement que cette protéine pourrait être considérée comme un marqueur d'activation dans les CSP.

Le projet de recherche : CadPaSte

Nous émettons l'hypothèse que le Cd²⁺ pourrait induire la surexpression de la protéine TRPM7 et l'activation des CSP, favorisant ainsi le risque d'adénocarcinome canalaire pancréatique. La mise en évidence de l'activation des CSP consécutive à l'exposition au Cd²⁺ pourrait en partie expliquer l'augmentation de l'incidence de l'ACP et établir un lien entre ce cancer et la pollution par les métaux lourds.

Ce projet de recherche consiste donc à tester les effets d'une exposition au cadmium sur l'activation des CSP et l'apparition de lésions inflammatoires précancéreuses en utilisant un modèle *in vitro* et deux modèles *in vivo*.

Méthodologie

Le modèle cellulaire utilisé *in vitro* est la lignée stellaire pancréatique PS-1³⁹, modèle de référence provenant de l'équipe du Pr. Hermant Kocher de l'Université Queen Mary de Londres.

Les deux modèles *in vivo* sont des souris C57BL/6J pour tester l'effet du Cd²⁺ sur l'apparition spontanée de lésions pancréatiques à l'intérieur de l'épithélium et le modèle préclinique de cancer pancréatique (appelé Pdx1-Cre et Kras-G12D). L'histologie des pancréas sera analysée par des anatomopathologistes experts de l'appareil gastro-intestinal.

Publications :

Auwerx, J.; Kischel, P.; Lefebvre, T.; Jonckheere, N.; Vanlaeys, A.; Guénin, S.; Radoslavova, S.; Van Seuning, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Kocher, H.M.; Dhennin-Duthille, I.; Gautier, M. TRPM7 Modulates Human Pancreatic Stellate Cell Activation. *Cells* 2022, 11, 2255. <https://doi.org/10.3390/cells11142255>

³⁷ De l'anglais, « *Transient Receptor Potential Melastatin-related 7* ».

³⁸ De l'anglais, « *Transient Receptor Potential* ».

³⁹ Lignée dérivée de cellules stellaires isolées à partir d'un pancréas humain.