



Fibrose hépatique : lien force mécanique et génotoxicité

Bioactivation des contaminants de l'environnement au cours de la fibrose hépatique : lien force mécanique et génotoxicité

Sophie LANGOUET

Mots-clés : biotransformation, carcinogènes chimiques, carcinome hépatocellulaire, cirrhose, détoxication, enzymes du métabolisme des xénobiotiques, fibrose, foie, hépatite, hépatocytes humains

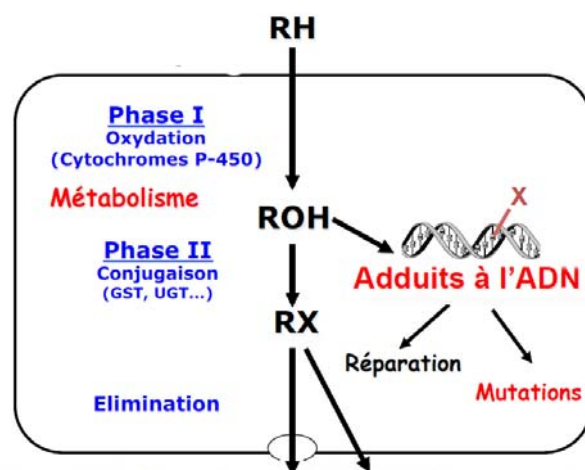
En 2012, en France, il y a eu 6.867 nouveaux cas de cancer du foie chez l'homme et 1.586 chez la femme⁵⁹. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 75% des cancers primitifs du foie ; il tient son nom des cellules du foie à partir desquelles il se développe, les hépatocytes. Plus de 90% des CHC surviennent dans un contexte d'hépatite chronique et de fibrose généralement associée avec des facteurs de risques spécifiques tels que les infections par les virus de l'hépatite B et C, l'alcool, etc. D'autre part, il est admis que les contaminants environnementaux (comme les amines hétérocycliques aromatiques⁶¹) contribuent fortement à l'augmentation de la fréquence d'atteintes hépatiques chez l'homme, notamment après que ces contaminants aient été transformés par le foie.

Les fonctions du foie

Les fonctions du foie sont multiples. Il joue un rôle majeur dans la synthèse des protéines, il produit la bile qui facilite la digestion des graisses. Il biotransforme les substances toxiques (ou xénobiotiques) qui peuvent être absorbées, qu'il s'agisse d'additifs alimentaires, de médicaments ou de contaminants environnementaux. Cette biotransformation se déroule en trois étapes :

- Phase 1 : oxydation assurée par les enzymes (les monoxygénases) ;

- Phase 2 : réaction de conjugaison, qui consiste à modifier le composé déjà oxydé en lui greffant d'autres molécules ;
- Phase 3 : efflux du produit par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires.



Bioactivation des contaminants dans l'environnement (Source : Sophie Langouët)

Ces produits de transformations de la molécule d'origine sont appelés des métabolites. Parfois, ces métabolites peuvent être plus toxiques que la molécule d'origine. On parle alors de bioactivation. Par exemple ces métabolites peuvent se fixer sur l'ADN et modifier son « fonctionnement » (on parle de génotoxicité).

Les fonctions de détoxication du foie peuvent elles-mêmes être modifiées par une maladie chronique associée à une fibrose ou une cirrhose.

⁵⁹ Estimation Nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie I : Tumeurs solides.

⁶⁰ InVS, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*.

⁶¹ Cf. projet Toxaha, pp. 24-25.

Le tissu hépatique résulte d'un équilibre constant entre la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire, mécanismes eux-mêmes contrôlés par des forces mécaniques qui s'exercent sur les cellules, notamment du fait d'un dépôt excessif de matrice extracellulaire. Chez un patient atteint d'une maladie chronique du foie, l'excès de matrice extracellulaire se traduit par l'apparition d'une fibrose. Cet état entraîne de nouvelles contraintes mécaniques. On soupçonne que celles-ci altèrent le fonctionnement des hépatocytes et les rendent plus sensibles aux composés chimiques potentiellement génotoxiques. De là, un risque de cancer accru.

Le projet de recherche : Mécagénotox

On soupçonne que les maladies du foie qui se traduisent par le développement d'une fibrose, sont associées à un dysfonctionnement sévère des fonctions hépatiques et susceptibles d'entraîner une sensibilité accrue des patients vis-à-vis des contaminants environnementaux. Comment évaluer cette susceptibilité individuelle au cours de maladies chroniques, qui se prolongent dans le temps ?

L'objectif du projet est de caractériser et modéliser la capacité du foie humain à bioactiver (transformer en espèces plus toxiques) les contaminants environnementaux dans ces situations particulièrement sensibles de fibrose. Pour ce faire, nous combinerons des approches de biologie cellulaire, de biochimie, de biophysique, de chimie analytique et de bio-informatique afin de :

- Comprendre comment les forces de tensions induites sur les hépatocytes par le développement de la fibrose hépatique en modifient la susceptibilité envers certains composés chimiques génotoxiques (en particulier, les amines hétérocycliques aromatiques) ;
- Modéliser le fonctionnement du métabolisme des substances toxiques au cours de la fibrose hépatique afin d'identifier les biomolécules « sensibles » dans le mécanisme de biotransformation.

Le projet Mécagénotox s'articule donc autour de quatre parties :

1. À l'aide de cultures cellulaires en trois dimensions, les effets des contraintes mécaniques sur la capacité métabolique des hépatocytes seront estimés par la mesure de l'activité des principales enzymes du métabolisme concernées.
2. Les étapes au cours de la fibrose, où les hépatocytes sont plus susceptibles de former des lésions à l'ADN provenant de l'exposition à des agents environnementaux, seront identifiées. Ceci, afin de définir les fenêtres de temps pour lesquelles la génotoxicité augmente et les mutations liées principalement aux amines hétérocycliques aromatiques (AHA).
3. Ces études permettront de rechercher de nouveaux marqueurs d'exposition des AHA dans une population à risque.
4. Tenter de modéliser, par des approches mathématiques, le métabolisme des xénobiotiques du foie humain au cours de la fibrose hépatique. La conception de ce nouveau modèle sera d'autant plus utile qu'actuellement, la compréhension du métabolisme des substances toxiques est limitée par le manque de données biologiques et leur très grande diversité. Ce modèle pourra donc servir de base à de nouvelles études (et/ou réflexions).

L'équipe :

Sophie Langouët

UMR 1085 Inserm, IRSET, Université Rennes 1

Ludovic Le Hegarat

Anses, Fougères

Anne Siegel

UMR 6074 Inria, IRISA, Université Rennes 1

Robert Turesky

University of Minnesota Cancer Center, Minneapolis (États-Unis)

Durée : 47 mois

Financement : 199.264 K€

Contacts : sophie.langouet-prigent@inserm.fr