

ACTEURS du PROJET

Le réseau coopératif de recherche Santé, Environnement, Toxicologie (SEnT), labellisé « Domaine d'intérêt majeur », est financé par le Conseil régional et est porté par le PRES UniverSud Paris.

Il s'inscrit dans une perspective de développement soutenable de la région Ile-de-France.

Il s'intéresse à l'étude des conséquences actuelles ou futures des perturbations de l'environnement sur la santé humaine.



Fiche de projet

Coordinateur du projet

CEA, Laboratoire Stress Oxydants et Cancer
Institut de Biologie et Technologies
Saclay iBiTecs

Porteur du projet : Michel B. TOLEDANO

E-mail : michel.toledano@cea.fr

Tel : 01 69 08 82 44

Fax : 01 69 08 80 46

Post-doctorant : Giovanni CHIAPPETTA

E-mail : giovanni.chiappetta@unina.it

Adresse : DSV, IBITECS, LSOC
CEA-Saclay bat 142
91191 Gif-sur-Yvette
75012 Paris

Contexte du projet dans SEnT

Le réseau SEnT est organisé en 4 axes thématiques.

Ce projet appartient à l'axe :

«Toxicologie prédictive»

SEnT finance dans ce projet un post-doctorant pour 18 mois

Autres exemples de projets dans cette thématique :

- Influence d'un pesticide anti-androgène (cinclozoline) et d'un phytoestrogène (génistéine) sur le développement de la glande mammaire.
- Rôle de p16 et p53 dans la sénescence accélérée des fibroblastes pulmonaires humains lors de l'exposition à la fumée de cigarette et aux particules diesel.
- Etude du passage transplacentaire de polluants environnementaux.
- Capteurs sensibles et sélectifs à base de nanotubes de carbone pour la surveillance des Toxiques Industriels Chimiques (TIC).

Étude du mécanisme de
détection des toxiques
environnementaux et du stress
oxydant par la voie KEAP1-
NRF2 : Etablissement d'un test
de toxicité



Appel à projet
2008

THÉMATIQUE
Toxicologie prédictive

île de France
Action financée par la Région Ile-de-France

Contact SEnT

E-mail : contact-sent@universud-paris.fr

www.sent-iledefrance.org

NRF2 est un facteur de transcription régulant l'expression d'un réseau de gènes cytoprotectifs, comprenant plusieurs antioxydants.

Cette fonction sous-entend le rôle physiologique majeur de NRF2 dans la protection de l'organisme vis-à-vis :

- Des stress oxydants.
- De toxiques environnementaux.
- Des effets morbides de l'inflammation aigue et chronique.

NRF2 est activé par les mêmes agents vis-à-vis desquels il confère une protection, c'est-à-dire des substances :

- Exogènes (chimiques électrophiles et métaux lourds).
- Endogènes (espèces actives de l'oxygène, le monoxyde d'azote NO et ses dérivés réactifs).

Ces stimuli agissent en modifiant certaines cystéines de KEAP1, un adaptateur d'un complexe ciblant NRF2 pour sa dégradation.

Lorsqu'il est modifié, KEAP1 n'est plus capable de se fixer à NRF2, ce qui conduit à la stabilisation et à l'activation de ce dernier.

Ce projet étudie l'expression du complexe protéique KEAP1-NRF2, dont la fonction est de protéger l'organisme vis-à-vis des stress oxydants et environnementaux.

Pour se faire, cette étude propose d'analyser le mode de détection des substances (des oxydants et des chimiques électrophiles) qui induisent une activation du complexe KEAP1-NRF2.

Les informations ainsi recueillies permettent d'établir un test diagnostique de toxicité et prédictif de l'effet chimio-préventif de certaines molécules à l'étude chez l'homme.

Ce projet couvre une période de deux années au cours desquelles les volets 1 et 2 ont débuté simultanément lors de la première année et le volet 3 lors de la deuxième année :

- Volet 1 : Etude et compréhension des modifications d'oxydo-réduction induites chez KEAP1 par les activateurs de NRF2.
- Volet 2 : Mise au point d'un test simple permettant d'identifier le type de modification post-traductionnelle de KEAP1.
- Volet 3 : Validation du test chez la souris.

Cette validation est bien sûr essentielle car elle établira la faisabilité du test et jugera de sa sensibilité.

Une course est engagée pour identifier des molécules chimiques activant NRF2 et qui puissent être utilisables en chimio-prévention.

Cette recherche suppose une meilleure compréhension des mécanismes modulant l'activité de KEAP1.

A ce jour, l'étude entreprise sur le mécanisme de détection des activateurs de NRF2 par KEAP1 a permis d'identifier deux signatures moléculaires distinctes de KEAP1, chacune induite par une classe particulière d'activateurs :

- La classe I comprend l'H₂O₂, les donneurs de NO et l'acide hypochloreux (HOCl), trois molécules produites par les macrophages et les neutrophiles activés.
- La classe II comprend la quinone tert-butylhydroquinone (tBHQ), l'accepteur de Michael diethylmaleate (DEM), et le sulforaphane, un isothiocyanate à l'étude dans des essais de chimio-prévention.

L'application des observations préliminaires à la toxicologie humaine permettra d'établir l'existence ou non d'une exposition de l'organisme à un toxique environnemental par opposition à celle d'un état inflammatoire.

Un tel test sera également utile en toxicologie prédictive pour apprécier l'efficacité chez l'animal puis chez l'homme de nouvelles molécules à visée chimio-préventives, voire même pour mettre en évidence un défaut de fonctionnement du système.

La nature des modifications de KEAP1 et leur rôle dans la régulation de KEAP1 sont imparfaitement connus.

NRF2 semble une cible majeure dans la chimio-prévention des cancers d'origine environnementale et des pathologies liées aux syndromes inflammatoires aigus et chroniques.