

Polluants Contaminants alimentaires du tissu adipeux et Cancer

JFN
Bordeaux
Le 12 Décembre 2013



Robert Barouki
INSERM UMR-S 747
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
Université Paris Descartes
Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique
Hôpital Necker Enfants malades



• Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

• ➤ Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

- *Non* *Société(s) :*

➤ Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

- Non* *Société(s) :*

• ➤ Intérêts financiers (actions, obligations)

- *Non* *Société(s) :*

➤ Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

- Non* *Société(s) :*

➤ Réception de dons sur une association dont je suis responsable

- Non* *Société(s) :*

➤ Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

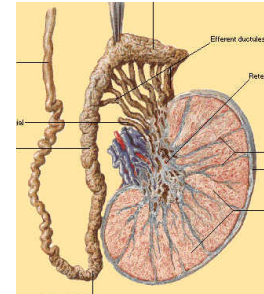
- Non* *Société(s) :*

DPI complète publiée sur les sites de l'ANSES et de l'ANSM

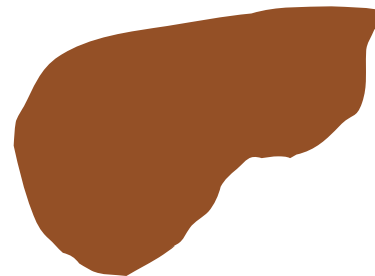
La sociologie des Organes

L'ordre ancien

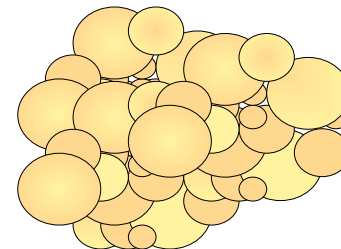
Les aristocrates



La classe ouvrière éclairée



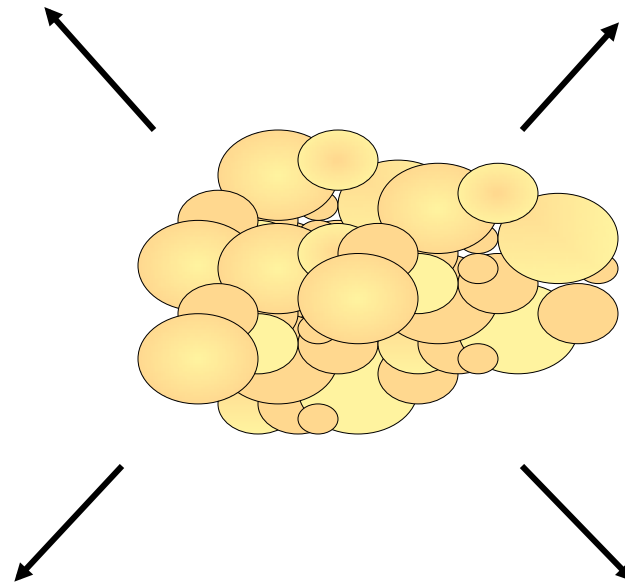
Les défavorisés!
Organes de stockage



L'irrésistible ascension du tissu adipeux

Fonction physique

Fonction métabolique

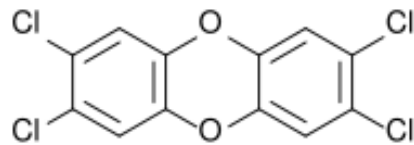


Fonction endocrine

Fonction toxicologique?

Organisme ↔ Polluants

1. Effet toxique des polluants et contaminants
2. Effets de l'organisme sur la cinétique et la dynamique des contaminants



Effet toxique de l'agent

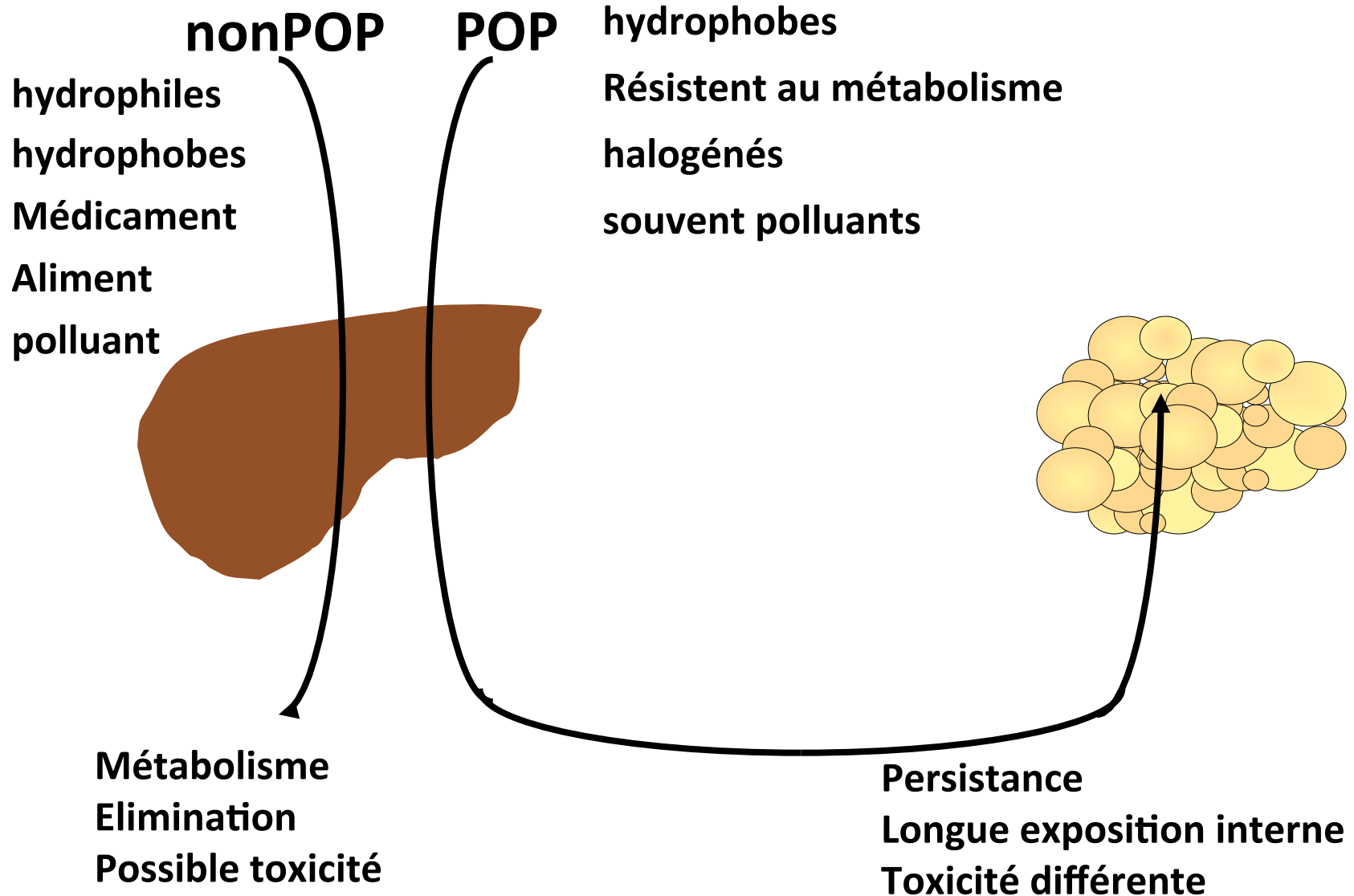
- ✓ réactivité
- ✓ mimétisme/perturbation
- ✓ persistance

Organisme cible

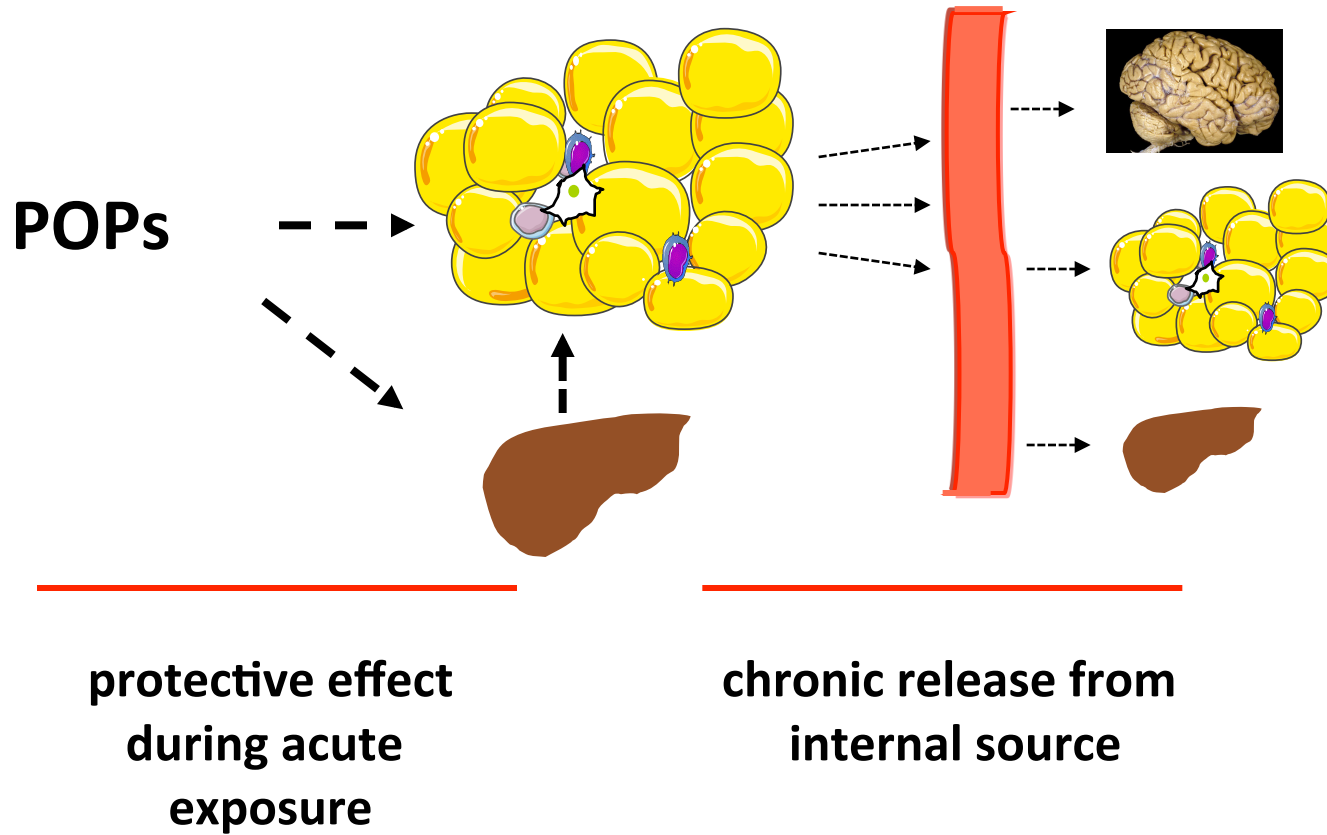
- ✓ métabolisme
- ✓ stress
- ✓ vulnérabilité

Le rôle privilégié du tissu adipeux pour certains polluants

Devenir des polluants hydrophobes non métabolisés Polluants Organiques Persistants (POPs)



Rôle central du tissu adipeux vis à vis des POPs



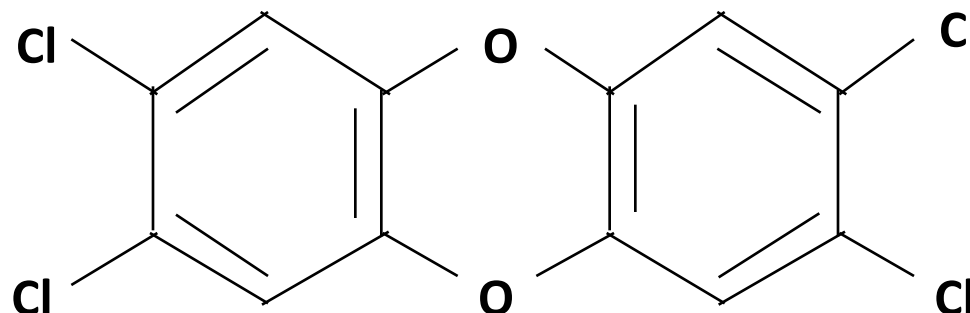
Polluants bioaccumulables et persistants

Demi-vie des POPs dans les écosystèmes: des dizaines voire des centaines d'années; contamination permanente via l'alimentation, l'air, l'eau, etc.

Demi-vie de la dioxine chez l'homme: 8 ans; source endogène permanente à bas bruits

**Quels rôles cancérigènes pour ces POPs?
Focalisation sur la dioxine**

Dioxines: des propriétés révélées par la chimie

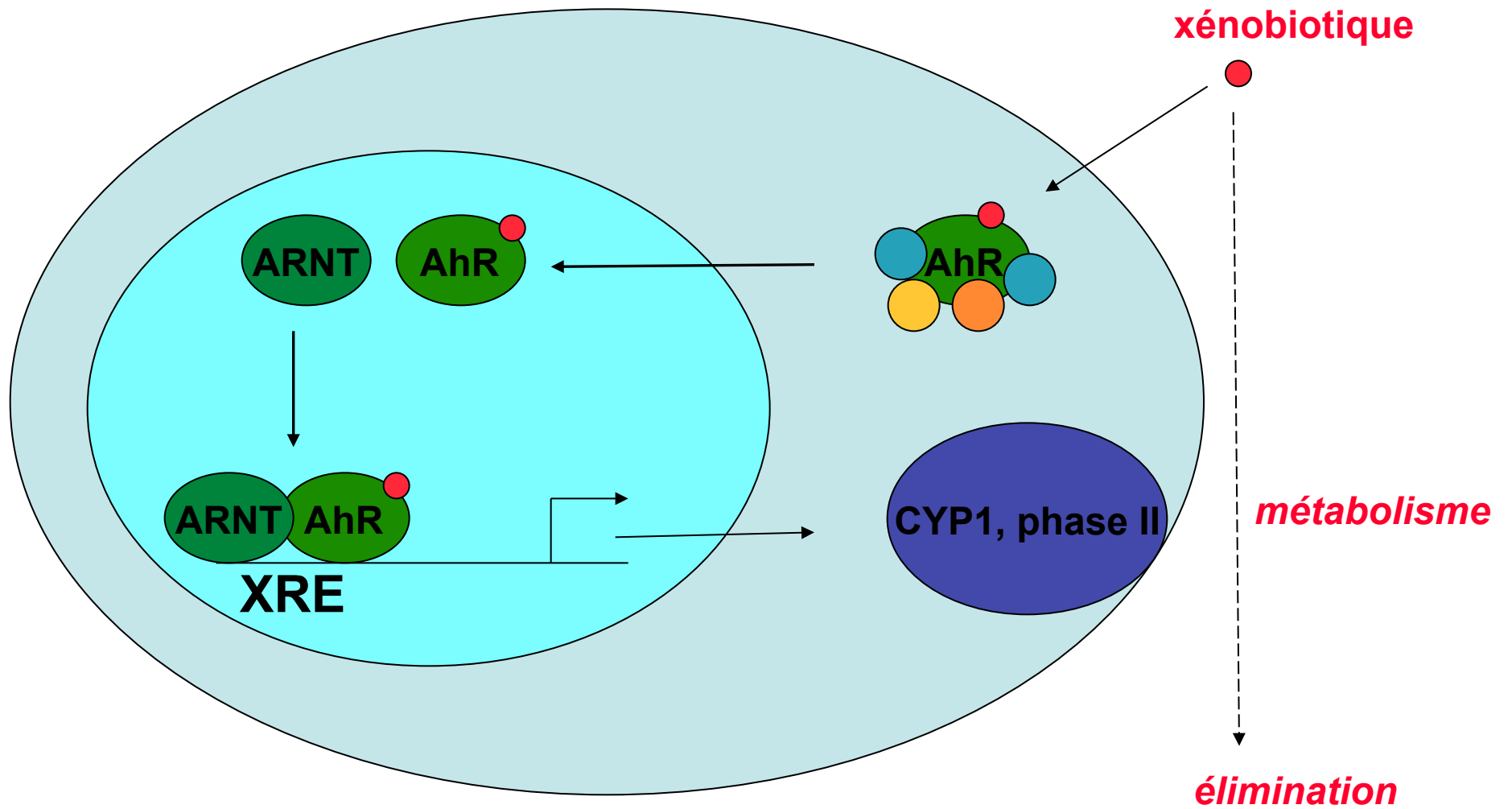


TetraChloroDibenzoDioxine: TCDD

- Famille de molécules plus ou moins chlorées
- Planes, très lipophiles, très stables dans l'environnement et dans l'organisme
- furanes: structure similaire mais 1 seul O
- HAP: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (benzo(a)pyrène)
- PCB: PolyChloroBiphényles certains sont « dioxine-like », d'autres ne le sont pas
- Propriétés similaires mais non identiques

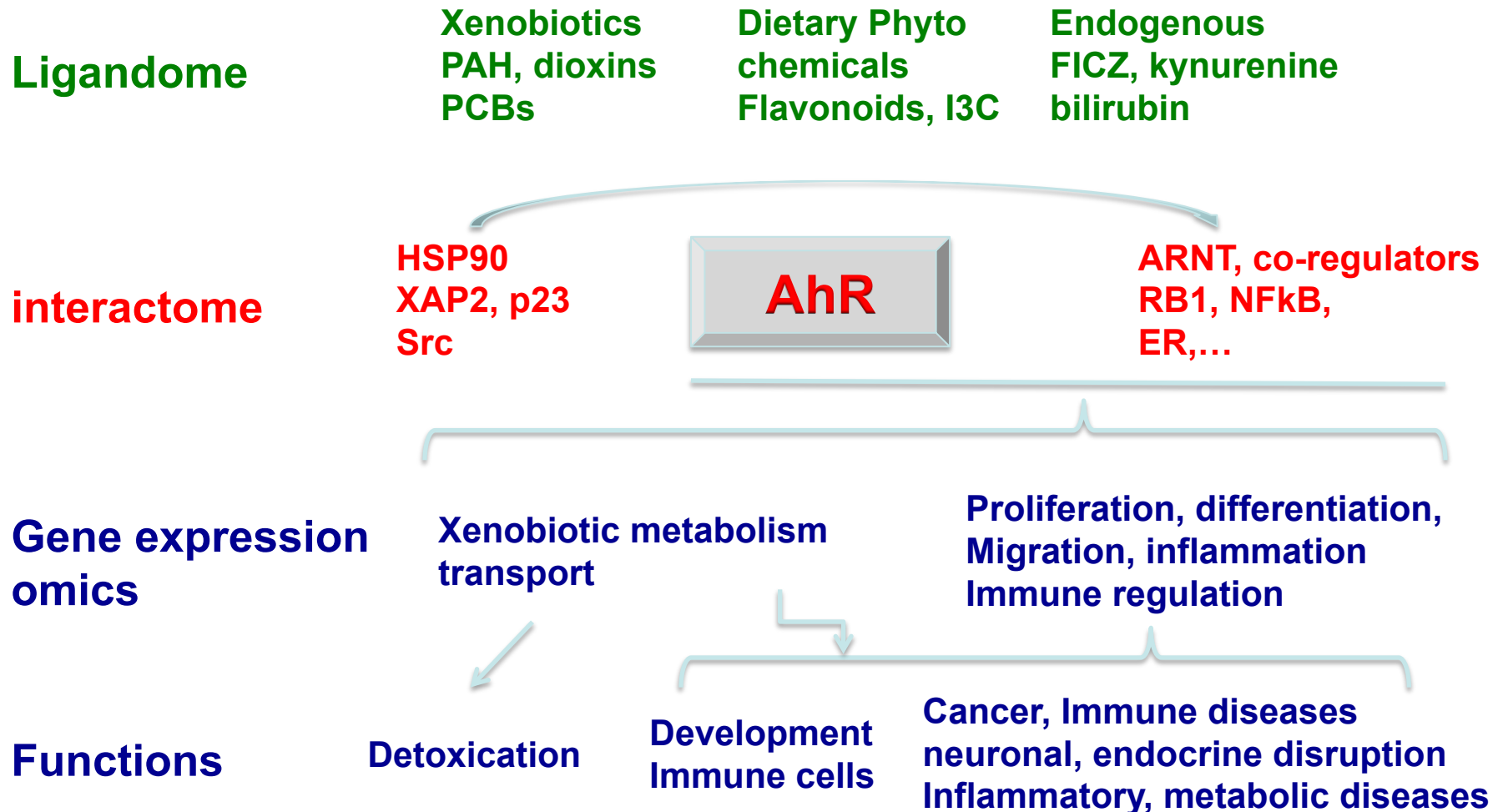
Récepteur de la dioxine AhR

Vision historique



Récepteur de la dioxine AhR

Vision actuelle



Epidémiologie et Toxicologie descriptive

Dioxine et cancer: épidémiologie

Augmentation modérée du risque de cancers (tous cancers confondus)

Résultats contradictoires des travaux sur le cancer du sein (augmentation modérée ou pas d'augmentation voire diminution)

A Seveso:

- Premiers résultats montrent une protection chez les femmes les plus âgées
- Résultats récents (après 2000) montrent une augmentation du risque chez des femmes exposées pendant leur enfance (x2): 15 cas sur 981 étudiés
- Rôle de la fenêtre des expositions et des effets multiples de la dioxine

Warner et al, Env Health Perspect, 2002, 110: 625-628

Brody et al, Cancer, 2007

Kogevinas et al, Am J Epidemiol, 1997

Autres organochlorés et cancer: épidémiologie

Cancers non Hodgkiniens: corrélation avec les organochlorés du tissu adipeux (pesticides mais pas PCBs)

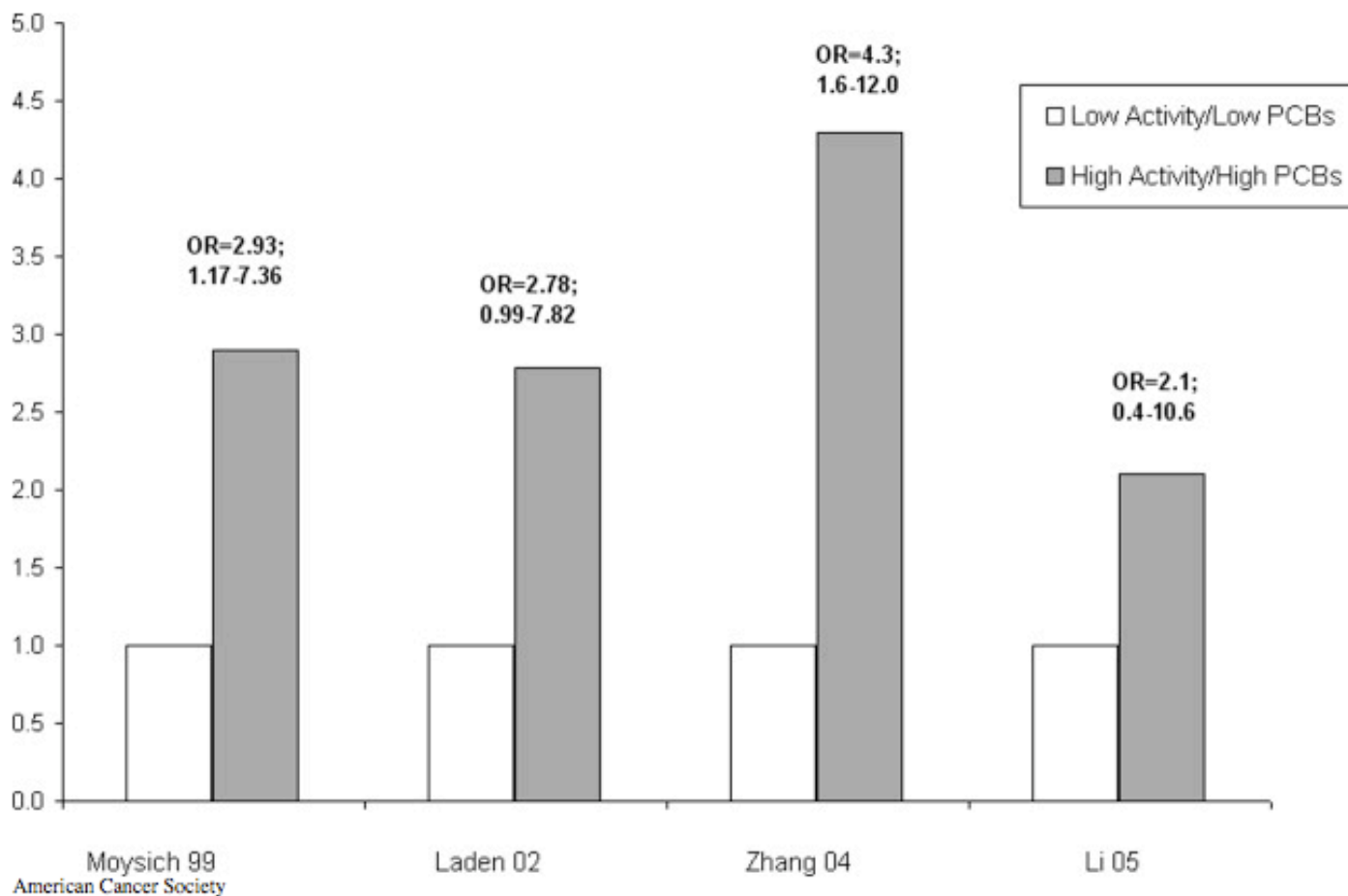
Cancers du sein et PCB: nombreuses études, certaines montrant une corrélation entre le cancer du sein et les PCBs du tissu adipeux

Dans tous les cas, il est difficile de prouver que les polluants du tissu adipeux sont à l'origine de la cancérogenèse

Vaclavic Brauner et al, EHP, 2012

Aronson et al, Cancer Epidemiol Biomark, prev, 2000

PCBs du tissu adipeux polymorphismes du CYP1A1 et cancer du sein



Brody et al Cancer, 2007

Dioxine et cancer: observations toxicologiques

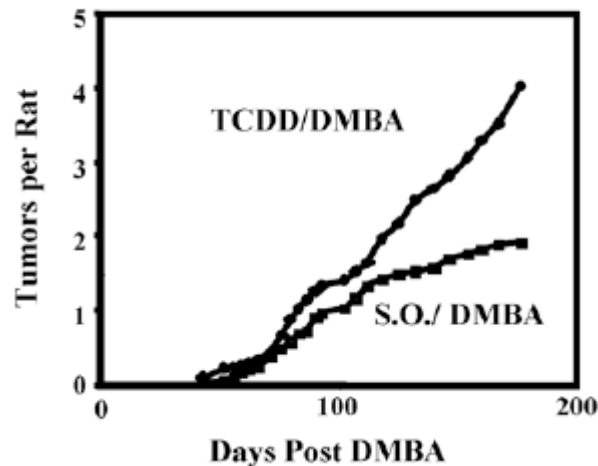
Protocole rat 2 ans du NTP:

augmentation incidence plusieurs cancers, par exemple foie chez femelle et thyroïde chez le mâle

Travaux de Pitot: TCDD agit comme promoteur. Pas d'effet sur le foie en cas d'ovariectomie

Exposition:

Chez l'adulte : la TCDD diminue les effets du DMBA sur le cancer du sein
Chez le foetus: la TCDD favorise les effets du DMBA

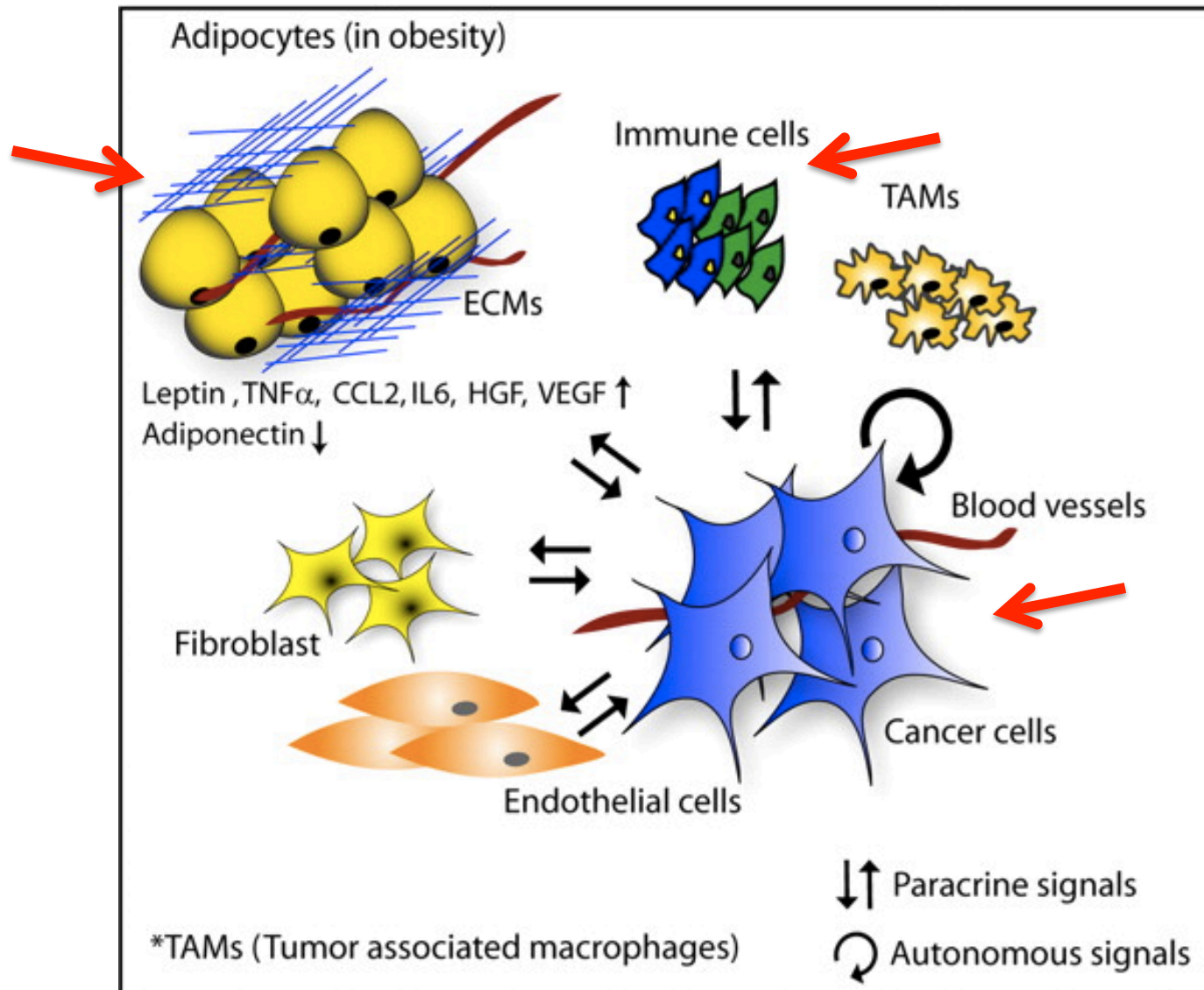


NCI Tech report 122 et 123
Kociba et al, TAP, 1978
Jenkins, Reprod Toxicol, 2007
Wang et al, Int J Cancer, 2011

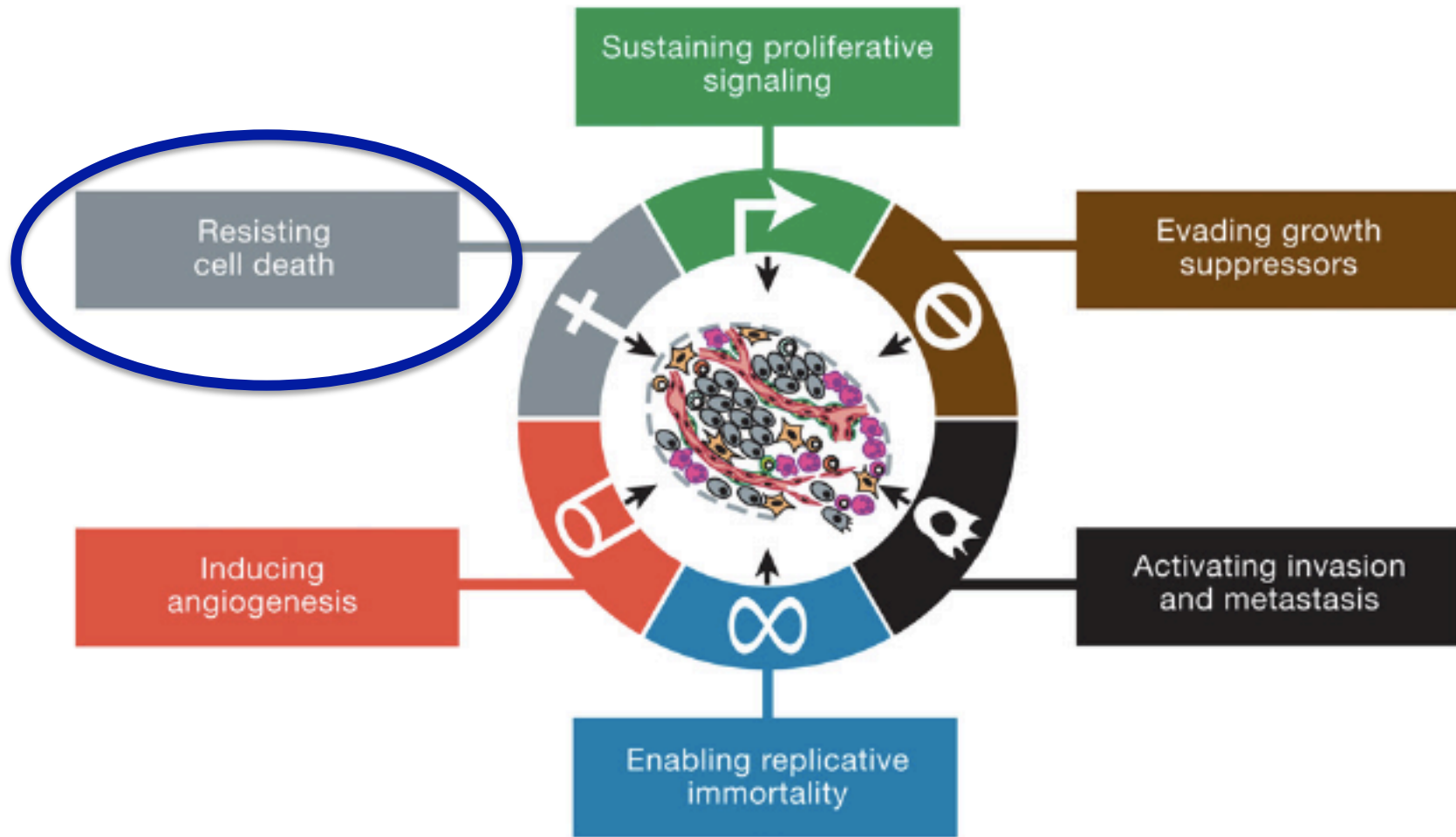
Mécanismes

**Effets des POPs sur les caractéristiques
des cellules tumorales**

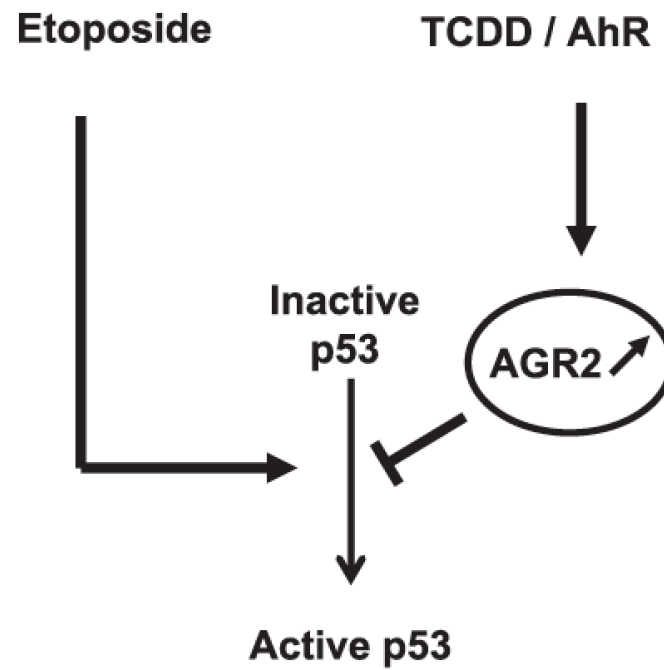
Le microenvironnement cellulaire et biochimique



Les caractéristiques des cellules cancéreuses

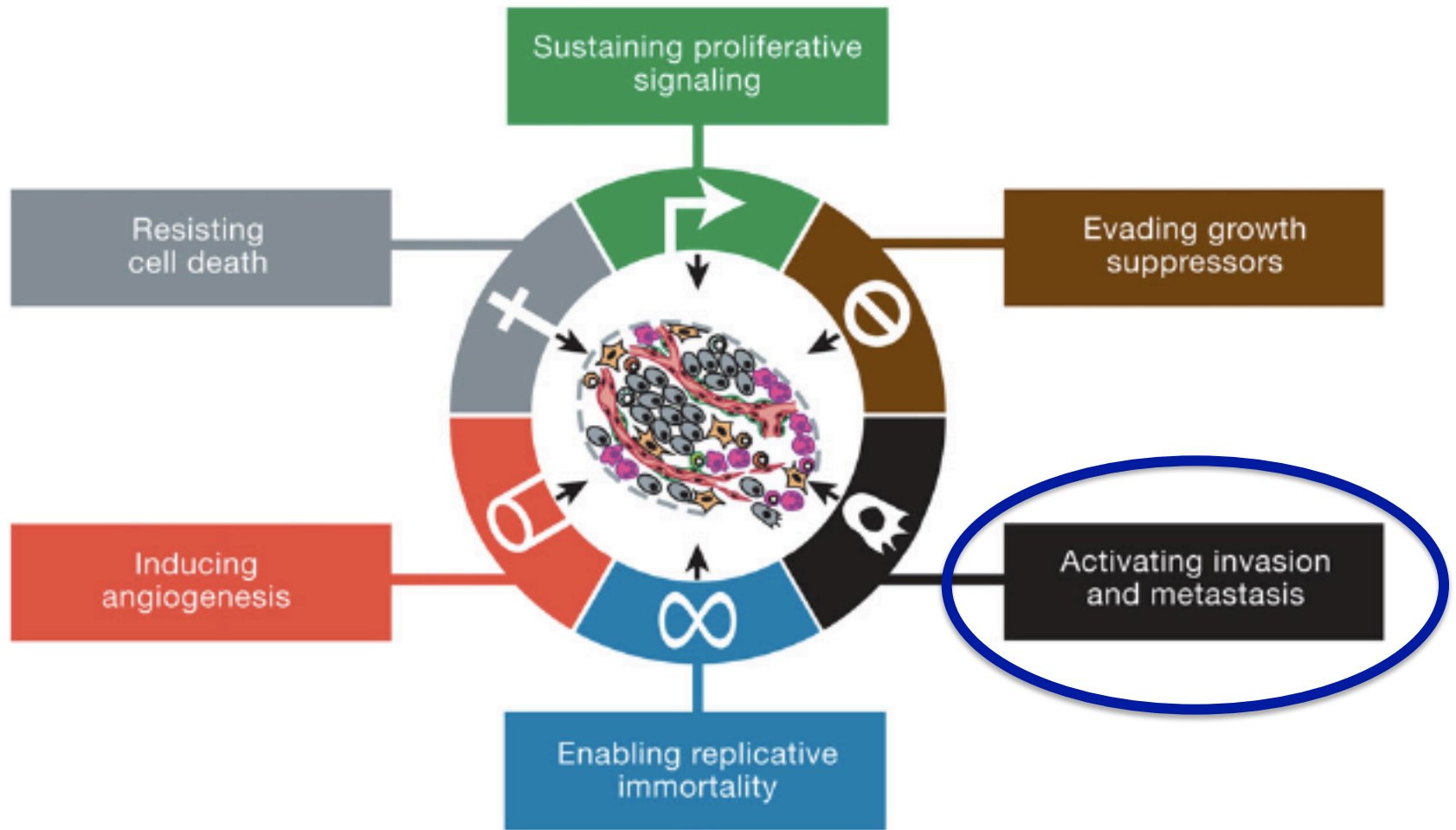


Effets prolifératifs, antiapoptotiques, migration

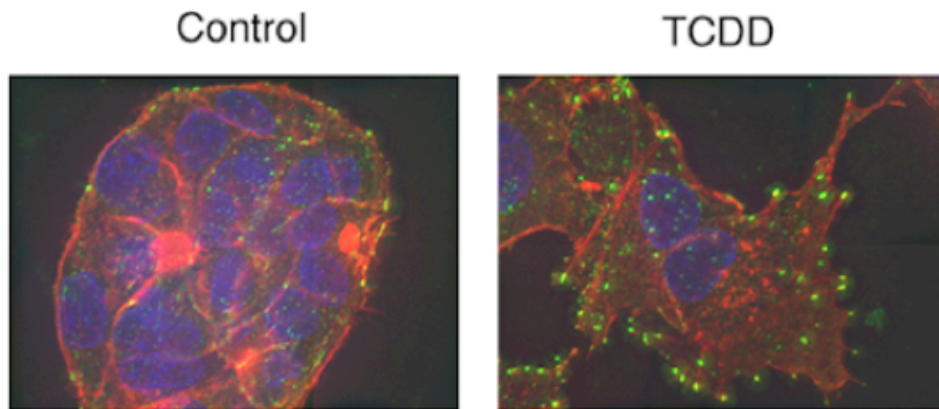


Ambolet-Camoit et al, Tox sci, 2010

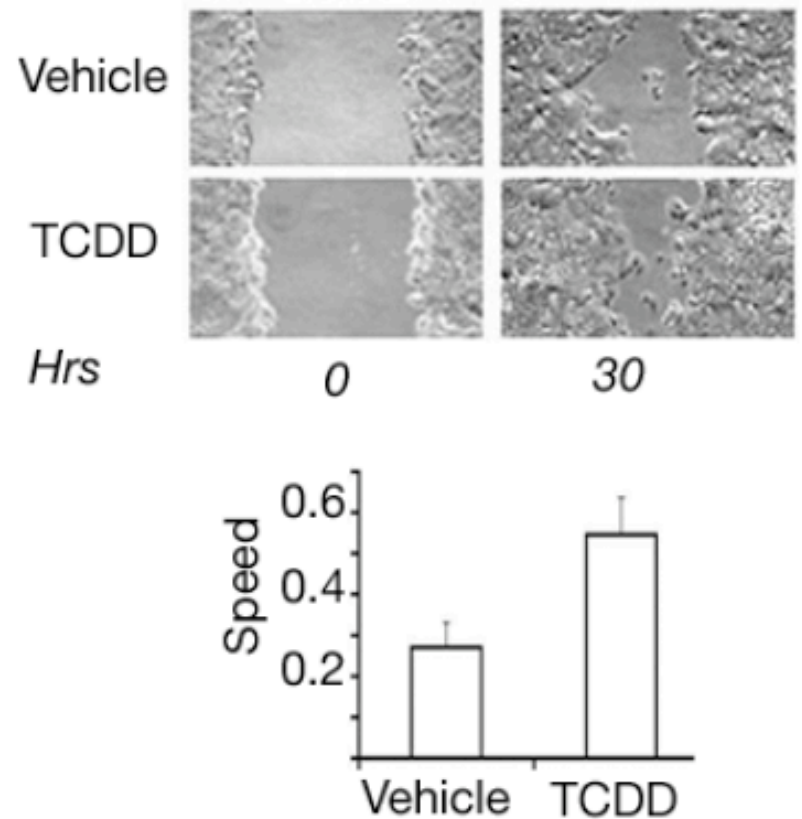
Les caractéristiques des cellules cancéreuses



La dioxine modifie la forme et active la migration cellulaire

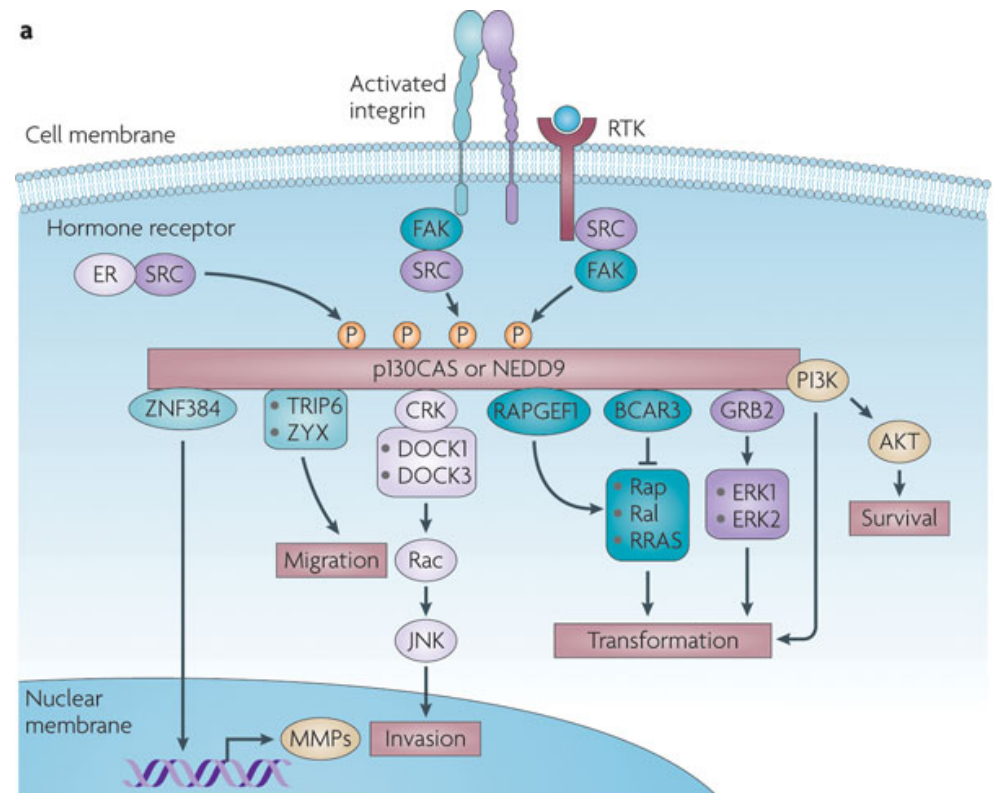
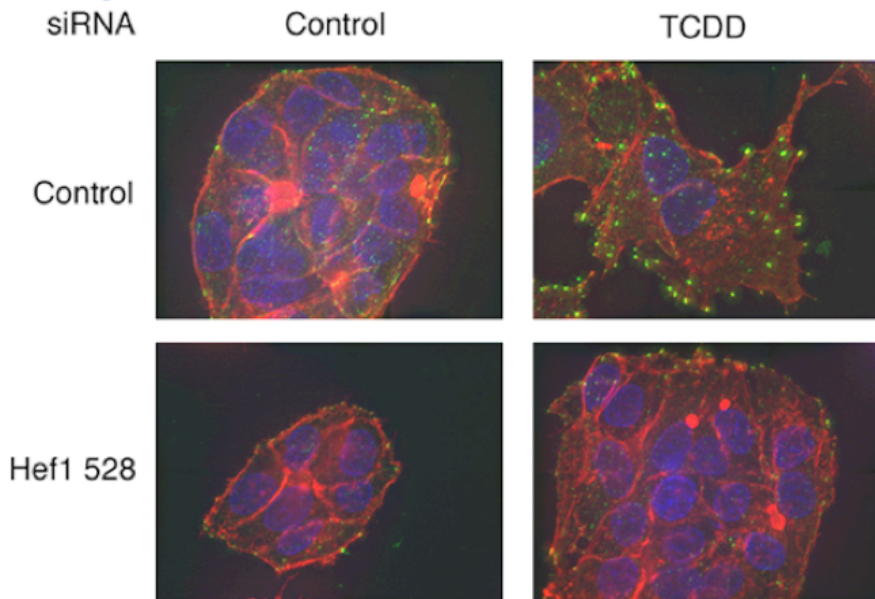
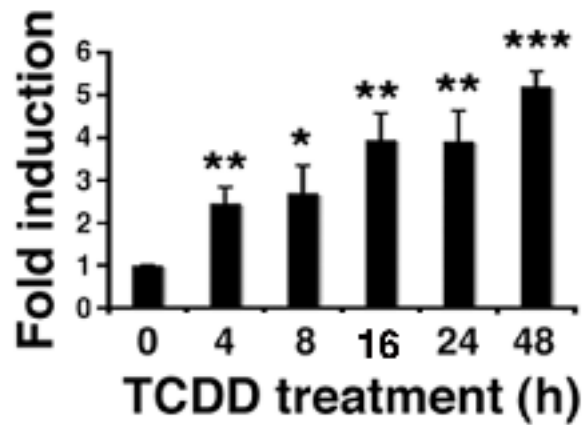


B

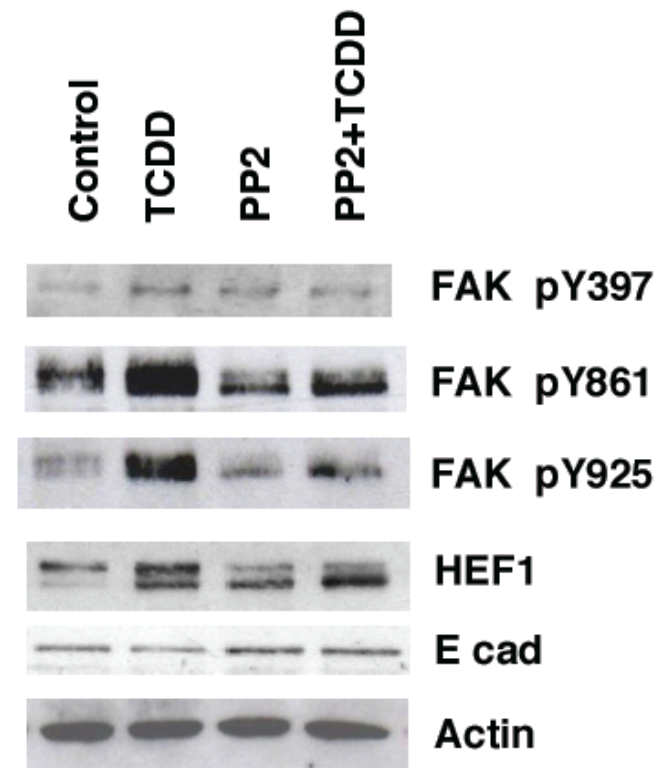
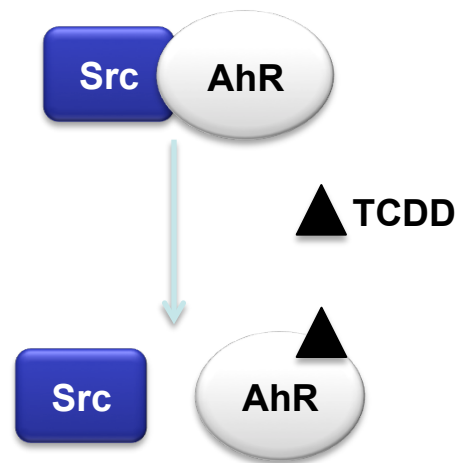
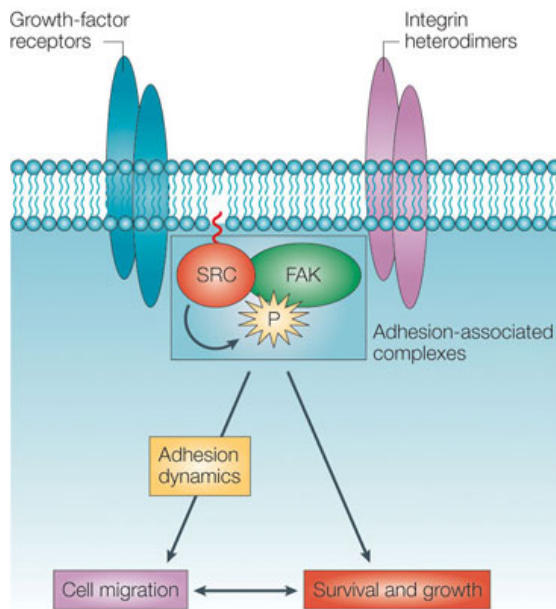


Diry et al, Oncogene, 2006; Bui et al, Oncogene, 2009

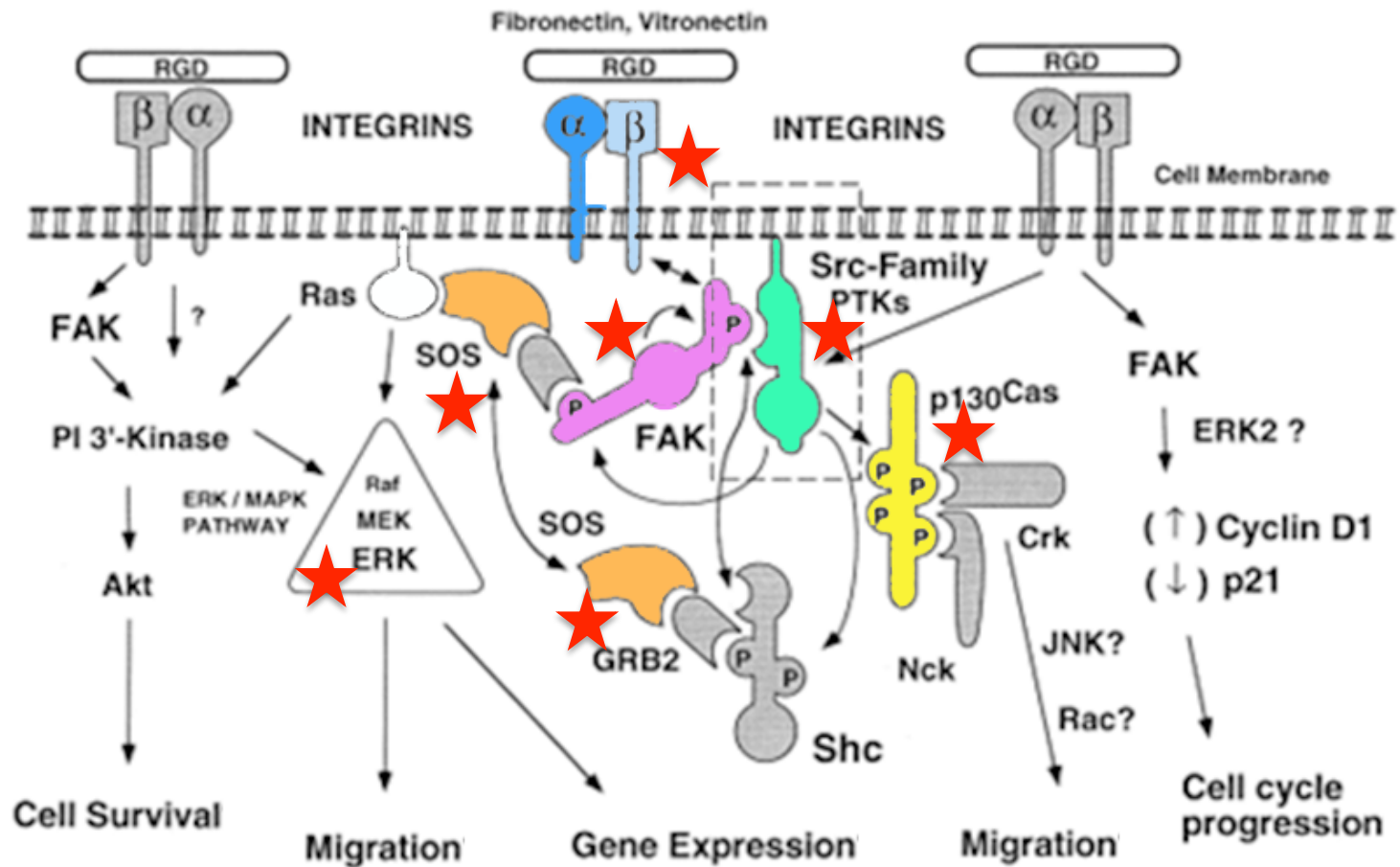
La dioxine induit Hef1/NEDD9



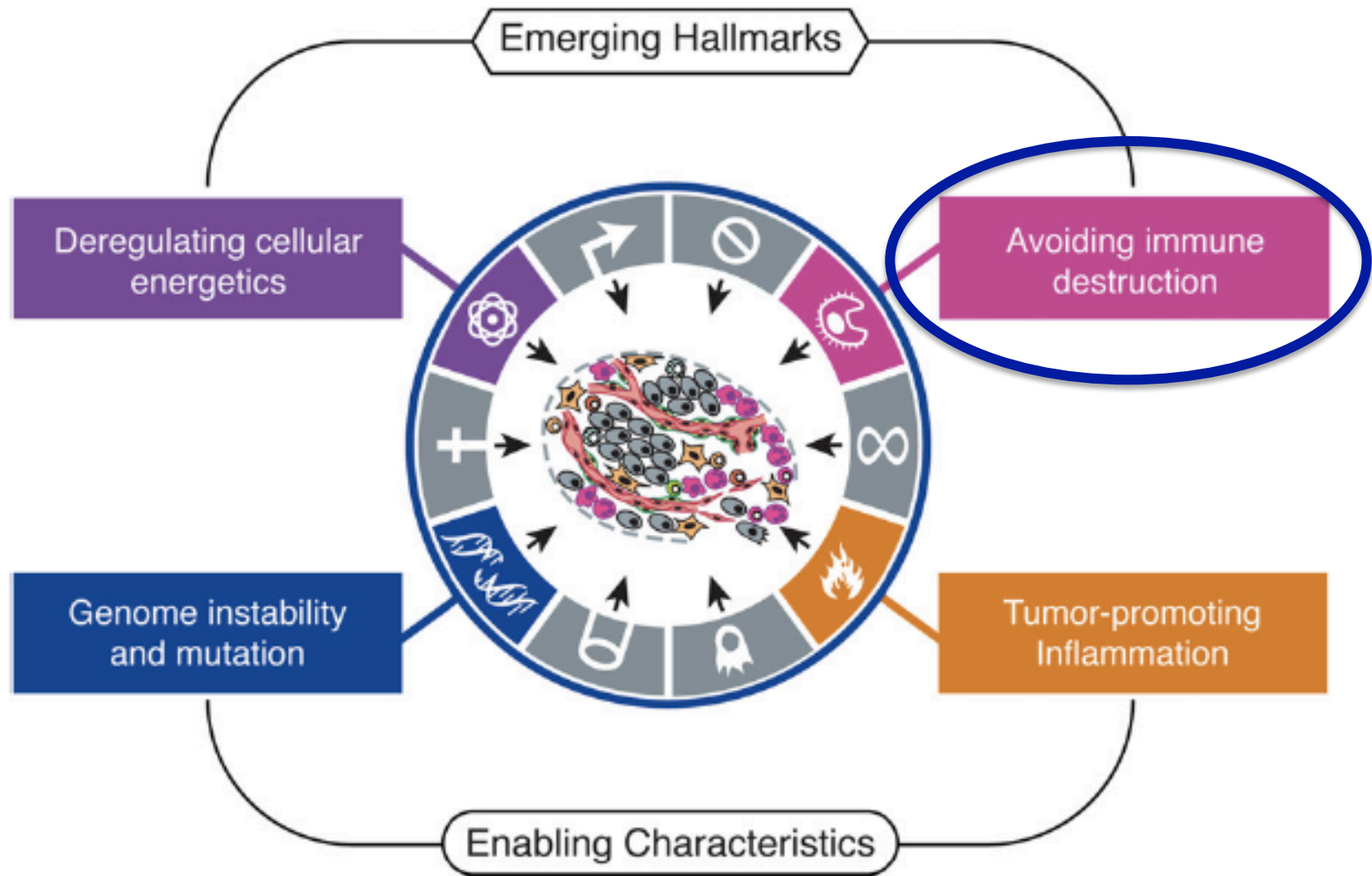
La dioxine active la phosphorylation de FAK par l'intermédiaire de Src



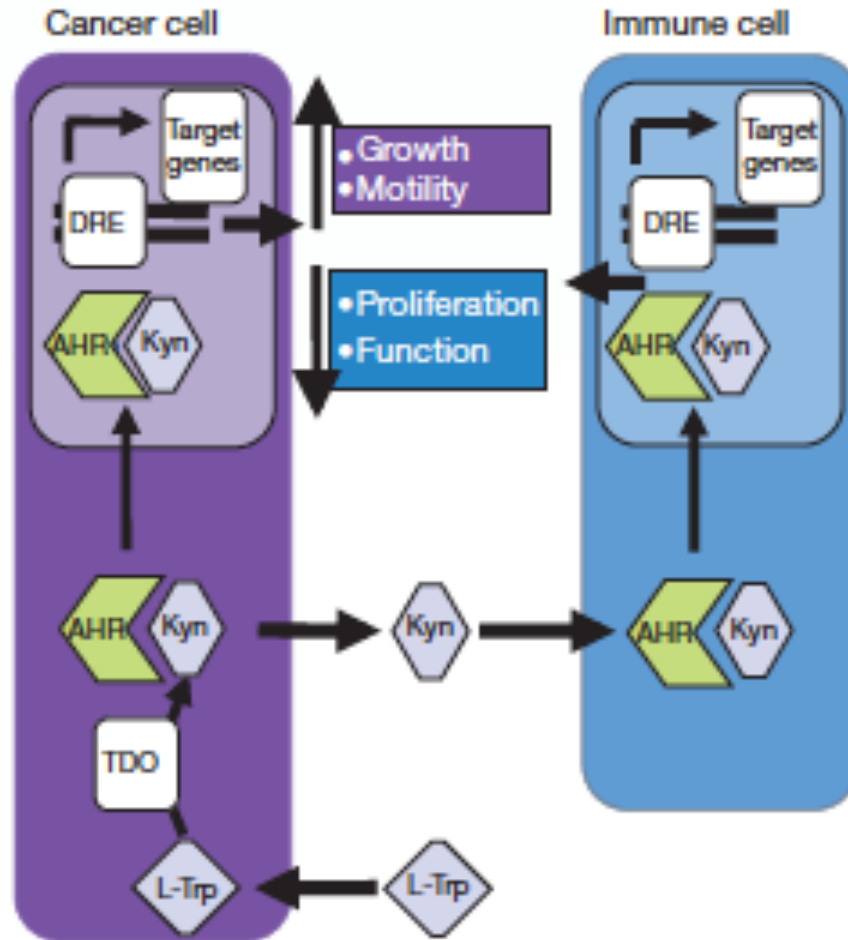
La dioxine active ou induit plusieurs acteurs de l'adhésome



Les nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses

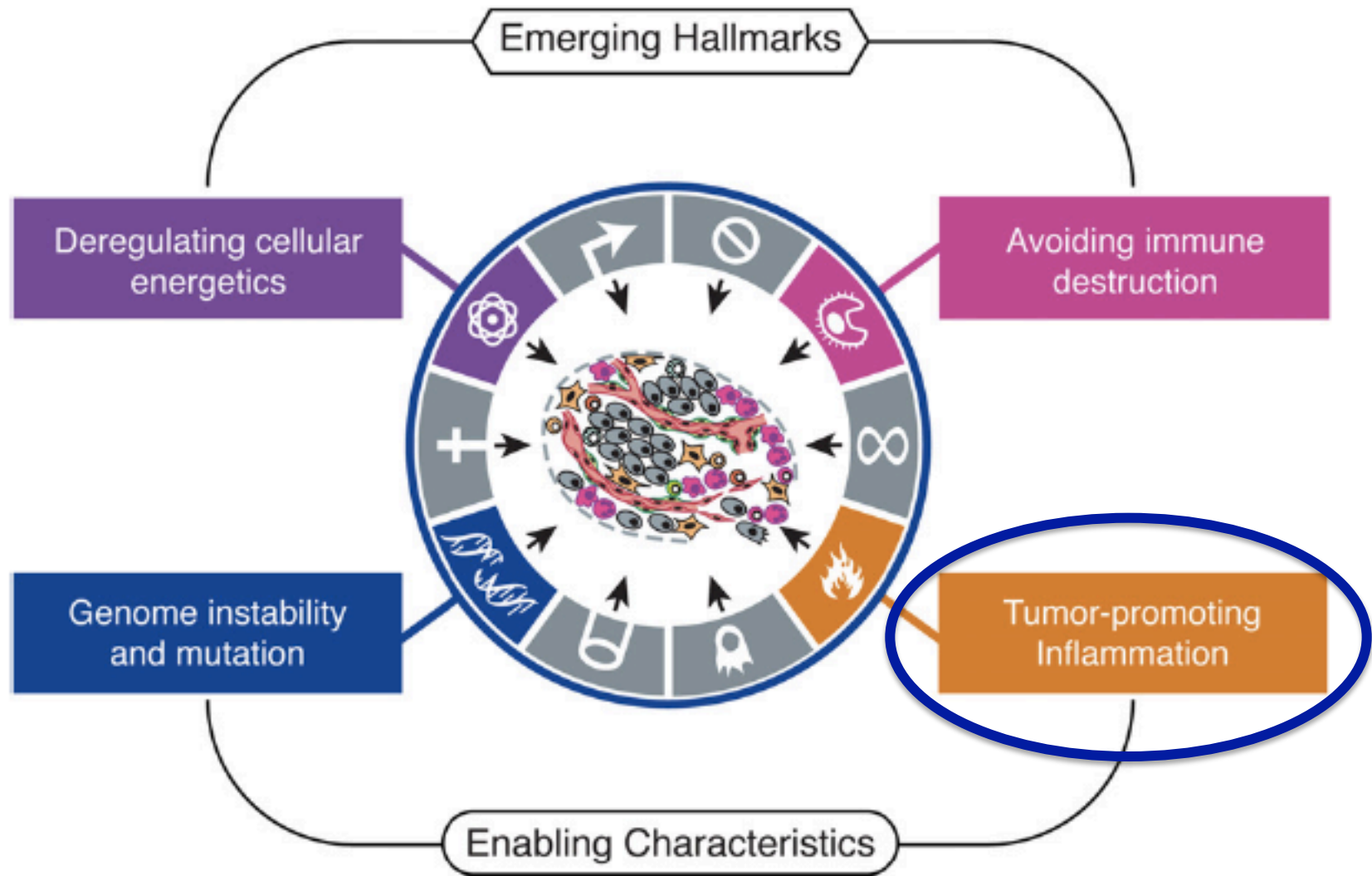


Effets immunotoxiques Récepteur de la dioxine et gliomes

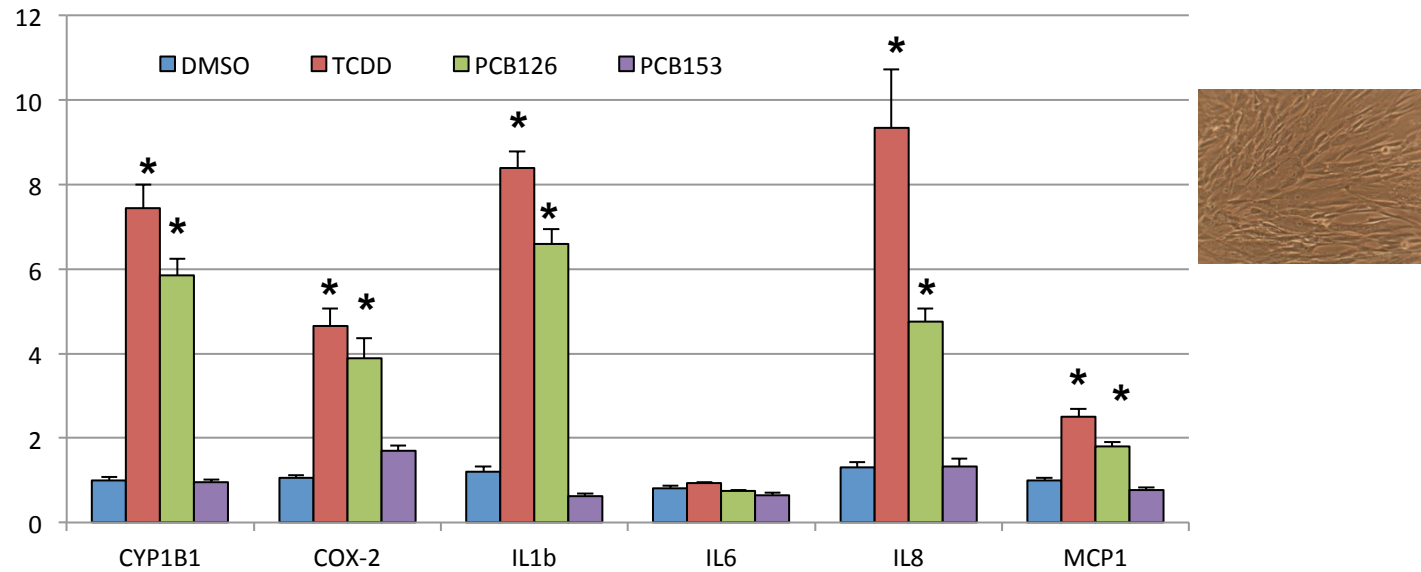


implications: recherche des effets immunotoxiques

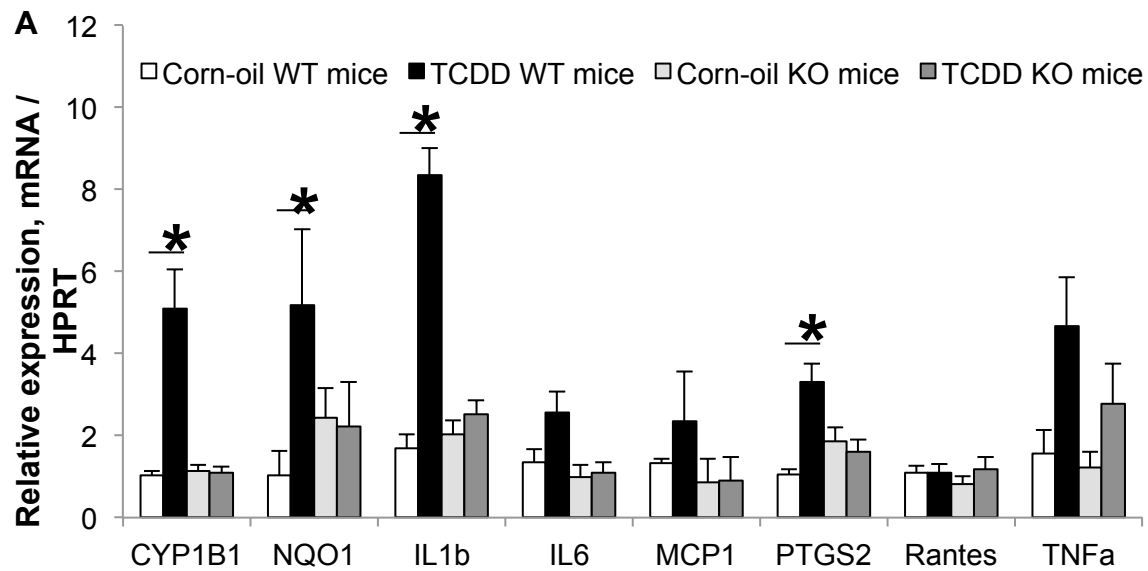
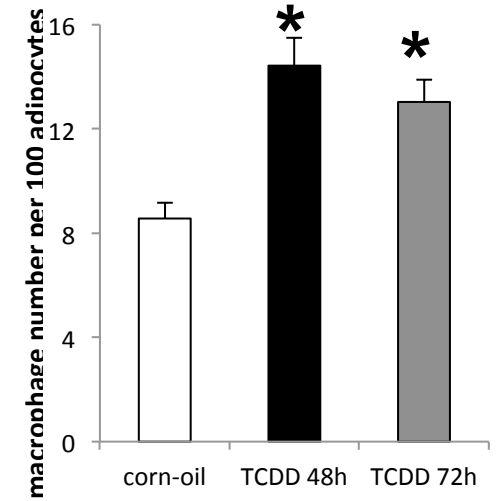
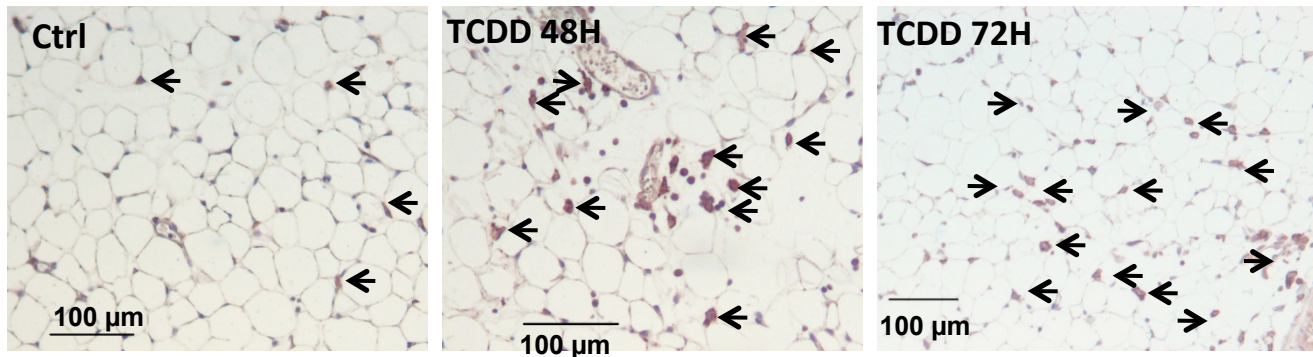
Les nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses



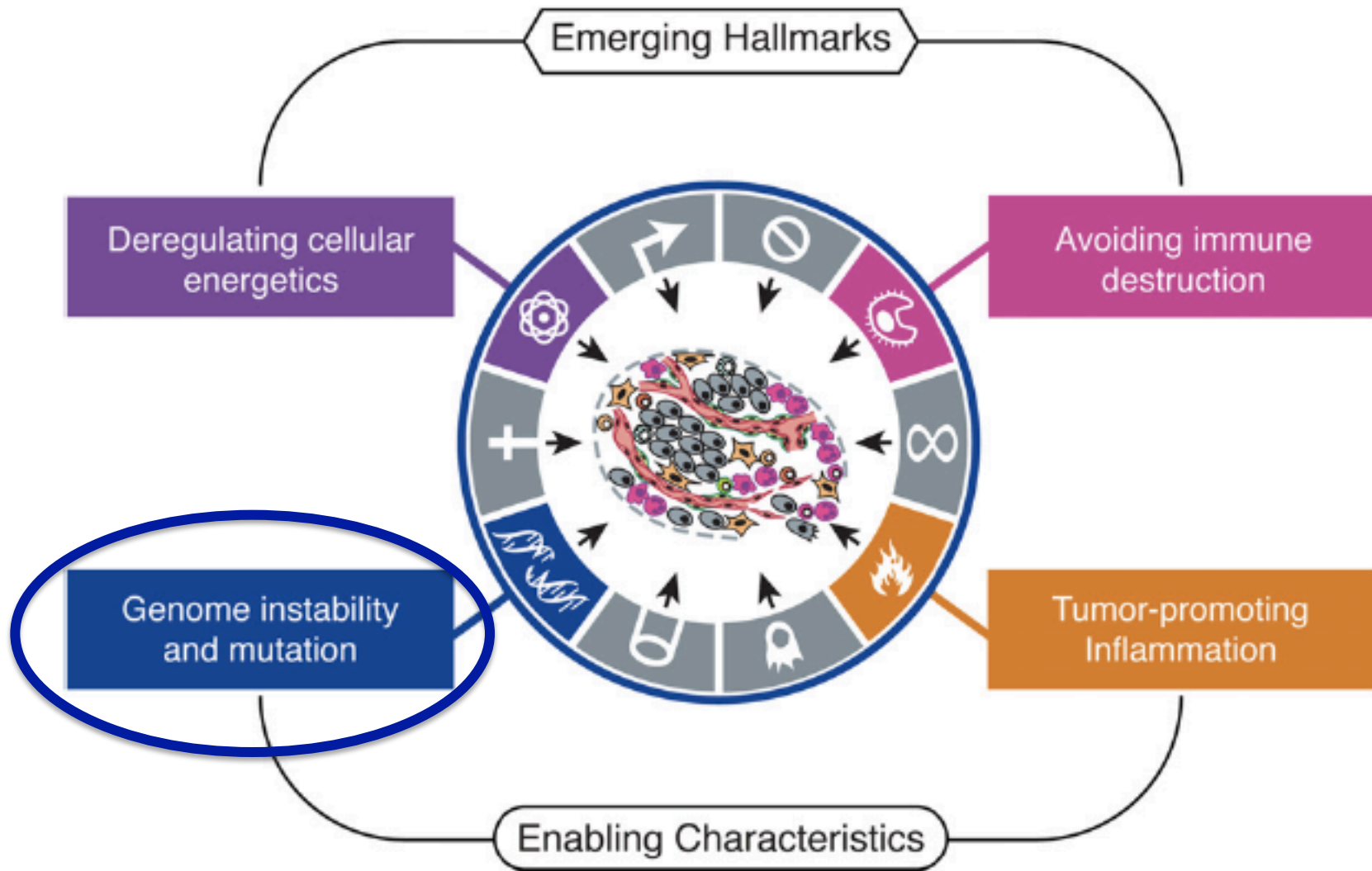
Effets de la dioxine *in vitro* Cellules hMADS (stade préadipocytes)



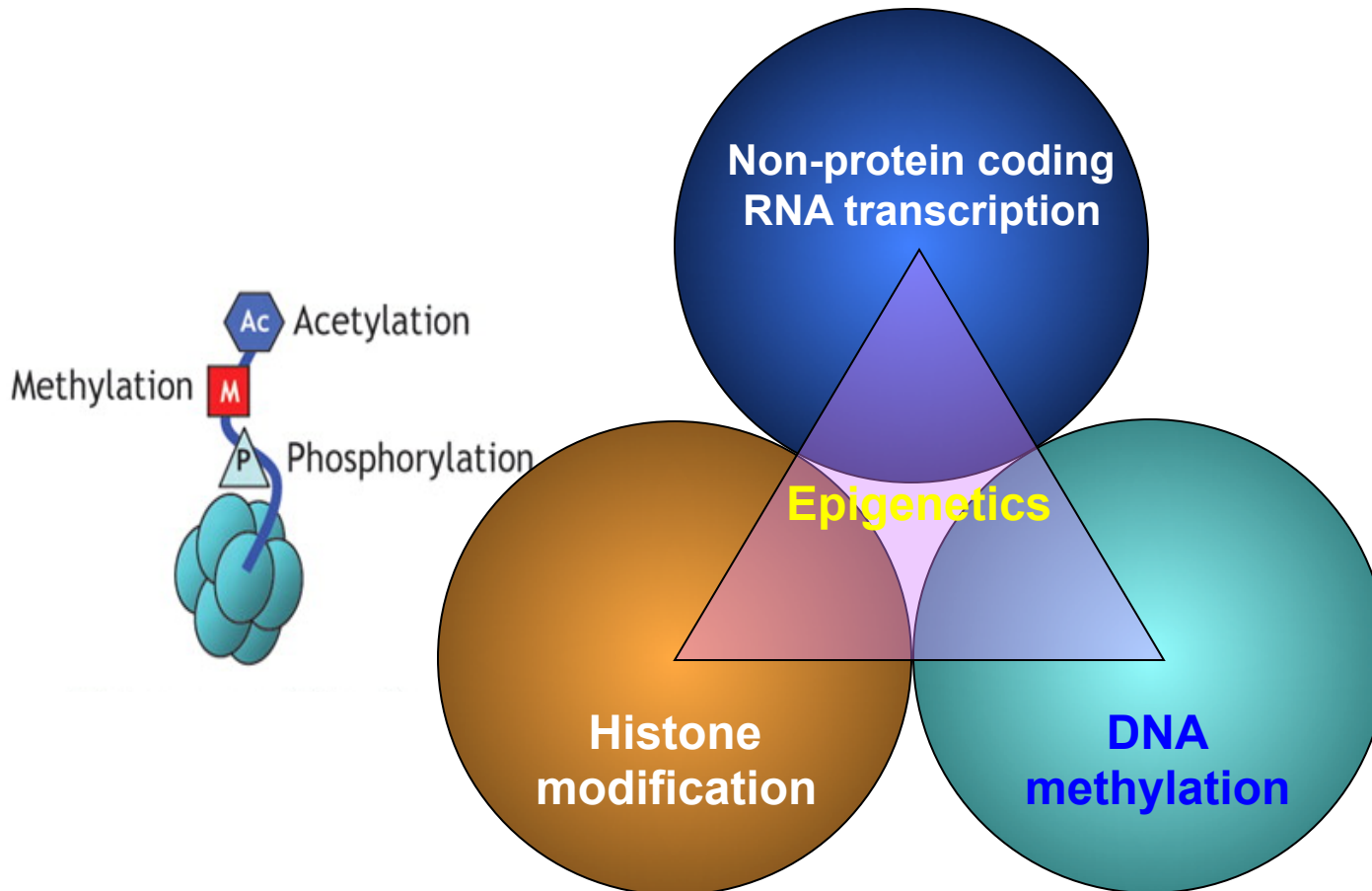
Effets de la dioxine *in vivo* Souris WT et AhR $-/-$



Les nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses



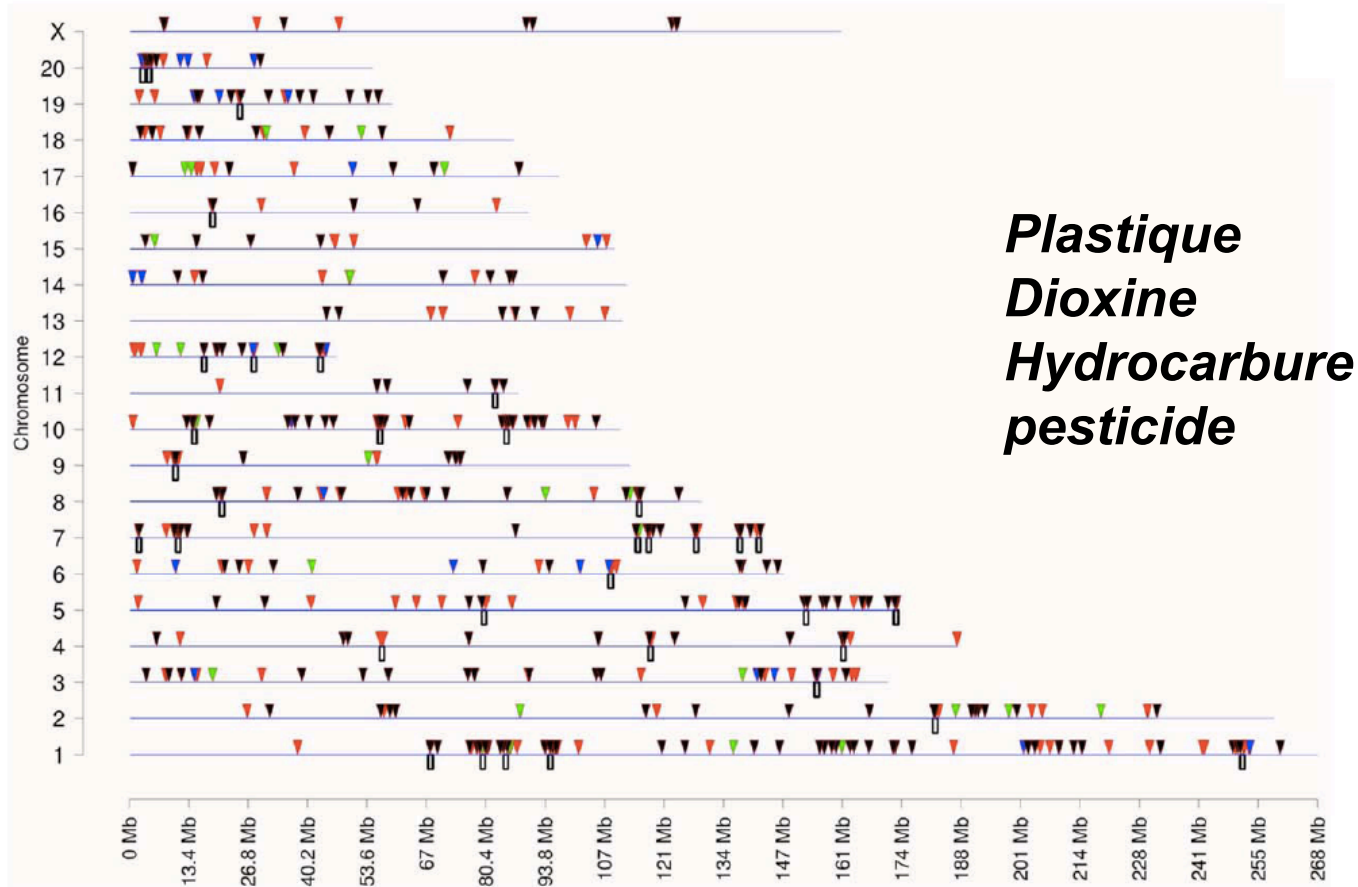
« OMICS » forever L'épigénome



Zachary, ESBRA 2007

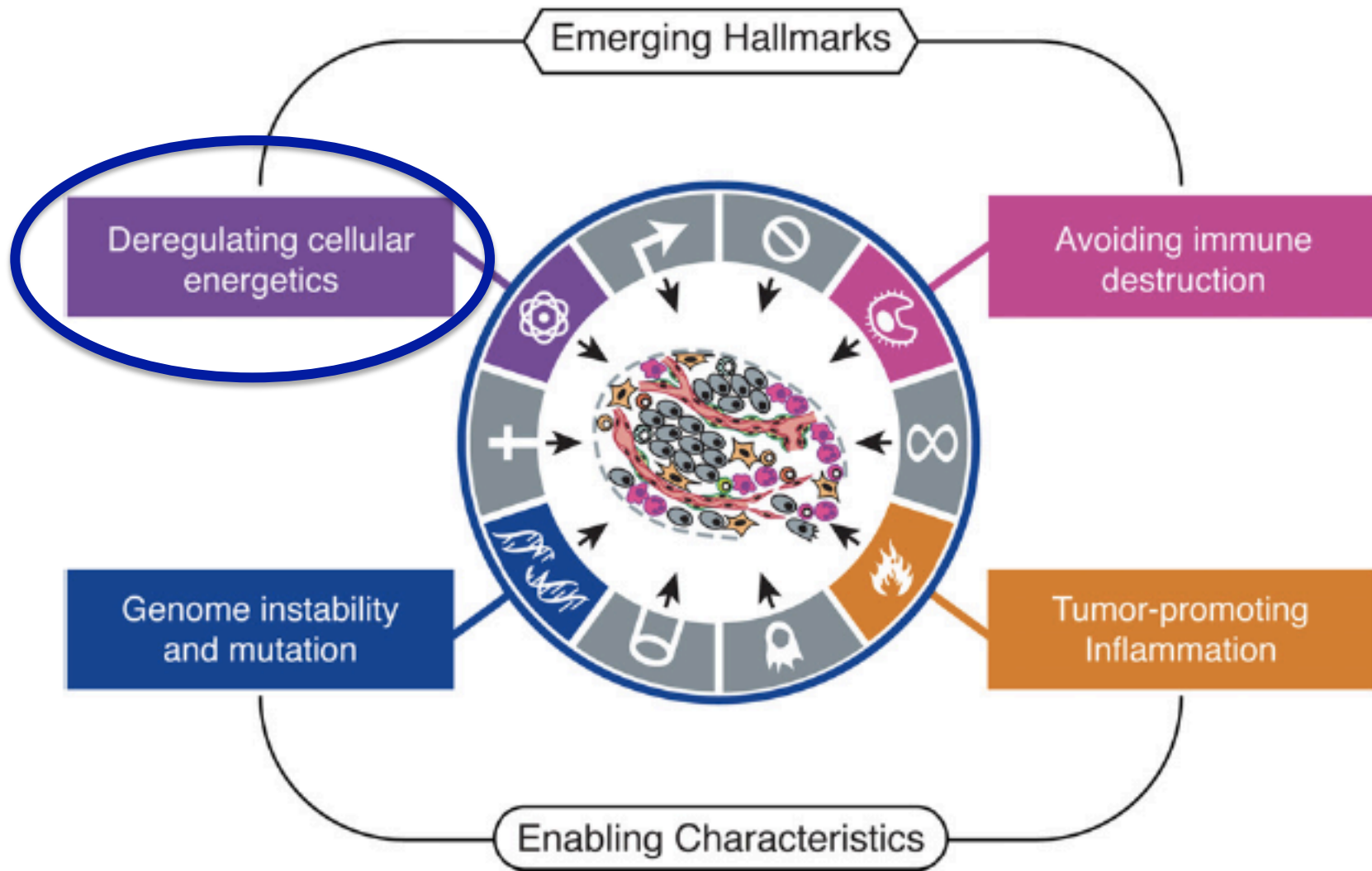
Effets épigénétiques

Differential DNA methylation regions (DMR) chromosomal locations



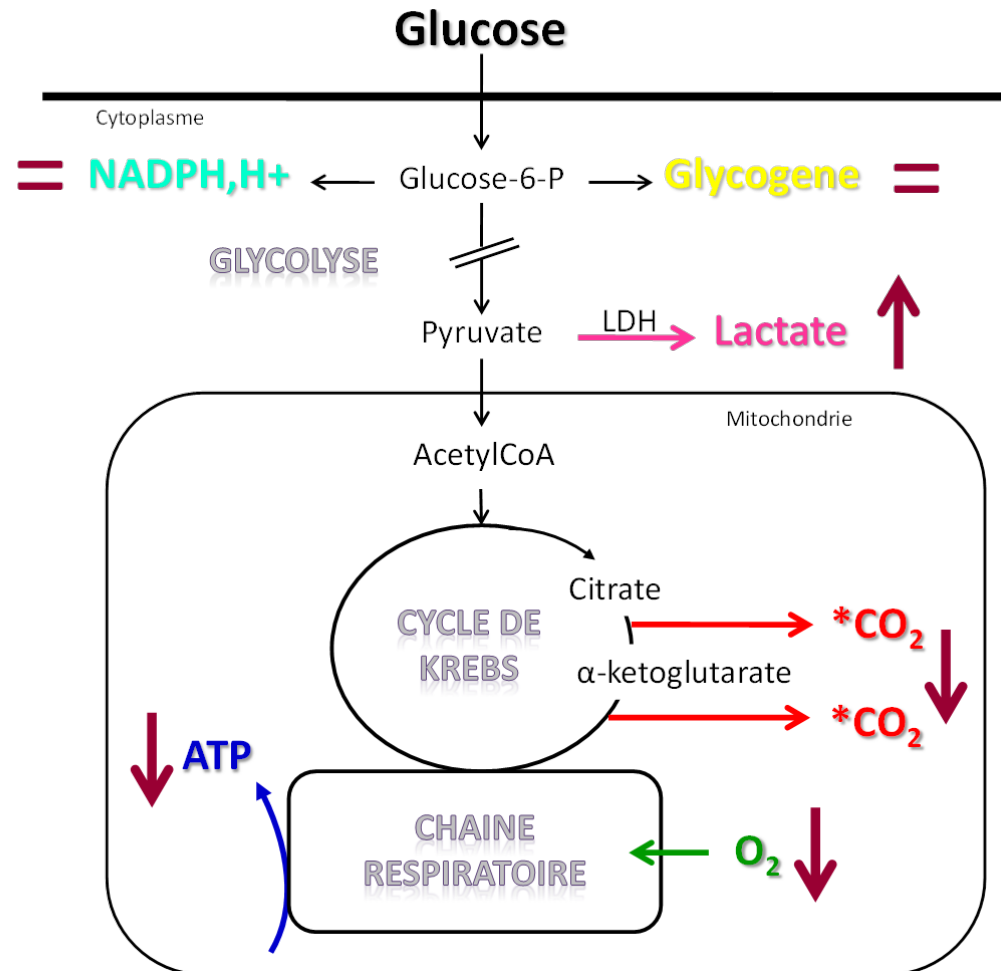
**Plusieurs contaminants modifient le profil épigénétiques
(ici ADN spermatique)**

Les nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses



Le métabolome des cellules cancéreuses

Effet d'un mélange de POPs sur les voies métaboliques



Bortoli, Benelli, soumis

Le mélange dioxine pesticide favorise un profil métabolique de type Warburg

Conclusion

- **Le tissu adipeux stocke les POPs et peut les libérer**
- **Les POPs sont impliqués dans la progression cancéreuse**
- **Il est difficile d'affirmer que l'exposition aux POPs provenant d'une source interne est suffisante pour induire des cancers**
- **Des études de corrélation entre POPs du tissu adipeux et progression cancéreuse sont en cours**

**INSERM Unit 747
University Paris
Descartes**

Min Ji Kim
Linh Chi Bui
Stéphane Pierre
Erwan Guyot
Ariane Ambolet
Aline Chevallier
Clémentine Pérrière

Xavier Coumoul
Martine Aggerbeck
Céline Tomkiewicz
Sylvie Bortoli
Chantal Benelli
Claude Forest
Etienne Blanc
Caroline Duval
Ludmila Juricek
Elise Saunier
Alix Leblanc
Nolwenn Joffin

Collaborators

Pedro Fernandez-Salguero
Karine Clément
Rohia Allili
Christine Poitou
Corneliu Henegar
Arnaud Basdevant
Bruno Le Bizec
Jean-Philippe Antignac
Philippe Marchand