

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

INSERM UMR-S 749

PORTEUR DU PROJET : Marc PALLARDY

Email : marc.pallardy@u-psud.fr

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE : Saadia Kerdine-Römer

E-mail : saadia.kerdine-romer@u-psud.fr

Tel : 01.46.83.57.79

Fax : 01.46.83.54.96

DOCTORANTE : Zeina El Ali

E-mail : zeina.el-ali@u-psud.fr

ADRESSE : Faculté de Pharmacie, Univ Paris Sud

INSERM UMR 996 & Toxicologie

5 rue Jean-Baptiste Clément

92296 Châtenay-Malabry

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 doctorant pour 3 ans

Autres exemples de projets dans cette thématique :

- Etude génétique des mécanismes d'action du Bisphenol A (BPA) dans le système nerveux central mâle. Caractérisation comportementale, neuroanatomique et neuroendocrine des effets induits par une exposition périnatale versus adulte à de faibles doses de BPA.
- Mécanismes de toxicité des phtalates sur les cellules germinales fœtales mâles humaines.
- Effets de mélanges de Perturbateurs Endocriniens sur le développement du squelette.

Rôle du facteur de transcription Nrf2 dans le contrôle de la maturation des cellules dendritiques : mécanismes moléculaires et cellulaires.



Appel à projet
2009

THÉMATIQUE
Toxicologie prédictive



Contact **SEnT**
E-mail : contact-sent@universud-paris.fr
www.sent-iledefrance.org

On estime que 15% de la population est touchée par des problèmes allergiques à des composés métalliques tels que le nickel.

L'allergie est une réaction immunitaire inappropriée de l'organisme contre des allergènes cutanés ou respiratoires. Dans les organes périphériques comme la peau, la présence de cellules spécifiques de l'immunité, les cellules dendritiques, jouent un rôle essentiel dans l'émergence de cette maladie, et surviennent suite à un contact avec certaines substances telles que les métaux, les colorants, teintures...

Les cellules dendritiques font partie du système immunitaire. Elles détectent différents composés (pathogènes, substance étrangère, cellules mourantes). Les cellules dendritiques immatures capturent les antigènes dans les tissus périphériques tandis que les cellules dendritiques matures déclenchent l'activation d'autres cellules du système immunitaire.

Les composés chimiques responsables d'eczéma de contact sont des molécules chimiques réactives (qui ont la capacité d'endommager la cellule), pouvant modifier certaines cystéines de Keap1.

Keap1 est une molécule qui, dans un cas normal, conduit Nrf2 dans la cellule pour que celle-ci soit détruite.

En présence de molécules chimiques réactives, Nrf2 est relâché et migre vers le noyau. Une fois dans celui-ci, en se liant à d'autres protéines, elle induit la production de protéines pour protéger la cellule.

Les molécules sensibilisantes cutanées induisent dans les cellules dendritiques l'accumulation du facteur de transcription Nrf2 contrairement aux molécules irritantes. Il existe une corrélation entre la maturation des cellules dendritiques et l'accumulation de Nrf2 induite par les molécules sensibilisantes.

②

Ce projet étudie le rôle du facteur de transcription Nrf2 dans la mise en place de la réponse allergique cutanée et dans l'activation des cellules dendritiques.

Pour ce faire, cette étude propose :

- De déterminer si Nrf2 joue un rôle dans le contrôle de la phase de sensibilisation et / ou dans la phase d'activation de la réponse d'hypersensibilité cutanée (réaction allergique cutanée).
- D'étudier les mécanismes d'activation de Nrf2 en réponse aux molécules sensibilisantes cutanées.

Ces études seront réalisées sur des souris déficientes ou non pour le gène nrf2 (nrf2^{-/-} ou nrf2^{+/+}). Ces souris seront mises en contact avec des molécules sensibilisantes cutanées de référence.

Deux tests réglementaires sont réalisés afin de définir le rôle de Nrf2 dans le contrôle des réactions allergiques cutanées.

L'implication de Nrf2 dans le contrôle de la maturation des cellules dendritiques en réponse à des composés sensibilisants cutanés est également étudiée.

L'équipe s'affaire également à caractériser le rôle de Nrf2 dans le contrôle de survie des cellules dendritiques en réponse à un stress chimique.

Ce projet se découpe en 4 volets d'étude :

- Volet 1 : Maturation des cellules dendritiques invalidées ou non en nrf2.
- Volet 2 : Rôle de Nrf2 dans le contrôle de la mort des cellules dendritiques en réponse aux molécules sensibilisantes.
- Volet 3 : Rôle de Nrf2 dans les phases de sensibilisation et d'élicitation de la réponse allergique cutanée.
- Volet 4 : Mécanismes d'activation de Nrf2 par les molécules sensibilisantes.

③

Ces résultats permettront de définir si la protéine Nrf2 joue un rôle déterminant dans la réponse allergique cutanée.

Ces résultats pourront ainsi permettre d'identifier les mécanismes exacts qui guident le fonctionnement de cette protéine :

- Identification des kinases activatrices de Nrf2 en réponse aux molécules sensibilisantes.
- Nature du complexe Keap1/Nrf2 selon la molécule sensibilisante.

Cette étude devrait permettre de proposer un traitement pour les désensibilisations.

En effet, déterminer les produits qui activent ou inactivent Nrf2, qui a un rôle important dans la réponse allergique, pourra faciliter les traitements.

La compréhension du mode de fonctionnement de Keap1 et de Nrf2 pourra permettre de tester le potentiel allergène de différents produits.

En effet, grâce à ces connaissances, il sera probablement possible de tester in vitro différents composés chimiques et de voir s'ils ont un effet toxique sur notre corps.

④